UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER
118, route de Narbonne - TOULOUSE
U. E. R. DES SCIENCES MÉDICALES

ANNÉE 1971 N° 184

THÈSE

Pour le doctorat en médecine
(Diplôme d'État)

Présentée et soutenue publiquement

par

Florence VIGONI
Ancien externe des Hôpitaux

ETUDE ULTRASTRUCTURALE DES CELLULES ENDOCRINES DE L'ESTOMAC

Travail du Groupe de Recherche
de Pathologie digestive - Pr RIBET

Travail du Centre de Microscopie Electronique
appliquée à la Biologie - Pr BIMES

Membres du Jury

MM. A. RIBET — *Président*
A. BRU
H. BOUISSOU — *Assesseurs*
R. FEDOU
A. GUILHEM — *Suppléant*

CEPADUES
29, boul. Carnot, 29
TOULOUSE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536510_0022

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER
118, route de Narbonne - TOULOUSE
U. E. R. DES SCIENCES MÉDICALES

ANNÉE 1971 N° 184

THÈSE

Pour le doctorat en médecine
(Diplôme d'État)

Présentée et soutenue publiquement

par

Florence VIGONI
Ancien externe des Hôpitaux

ETUDE ULTRASTRUCTURALE DES CELLULES ENDOCRINES DE L'ESTOMAC

Travail du Groupe de Recherche
de Pathologie digestive - Pr RIBET

Travail du Centre de Microscopie Electronique
appliquée à la Biologie - Pr BIMES

Membres du Jury

MM.	A. RIBET	*Président*
	A. BRU	*Assesseurs*
	H. BOUISSOU	
	R. FEDOU	
	A. GUILHEM	*Suppléant*

CEPADUES
29, boul. Carnot, 29
TOULOUSE

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE PAUL SABATIER

Président de l'Université	M. LARENG
1e Vice-Président	M. MATHIS
2e Vice-Président	M. MARTIN
3e Vice-Président	M. MOUNIQ

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-PURPAN	M. MONNIER	Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-RANGUEIL	M. ENJALBERT

HONORARIAT

Doyen honoraire	M. CALVET	Doyen honoraire	M. LAZORTHES
Doyen honoraire	M. BRUSTIER		
Professeur honoraire	M. VALLOIS	Professeur honoraire	M. BOUISSET
Professeur honoraire	M. TAPIE	Professeur honoraire	M. CALMETTES
Professeur honoraire	M. DELAS	Professeur honoraire	M. THOMAS
Professeur honoraire	M. RISER	Professeur honoraire	M. LAGROT
Professeur honoraire	M. BUGNARD	Professeur honoraire	M. DESFORGES-MERIEI
Professeur honoraire	M. VINCENT	Professeur honoraire	M. FABRE P.
Professeur honoraire	M. MOREL	Professeur honoraire	M. JAHIER

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologique	M. DARDENNE	Anatomie Pathologique	M. FABRE Jacques
		Anatomie Appliquée	.....
Clinique Médicale Sud	M. GADRAT	Anesthésie et Réanimation	M. LARENG L.
Clinique Chirurgicale	M. FICAT	Bactériologie	Mme ENJALBERT
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	M. POULHES	Biophysique Médicale A	M. AUVERGNAT
		Biophysique Médicale B	M. BRU
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	M. GRIMOUD	Cardiologie Clinique et Expérimentale	M. CALAZEL
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	M. PASQUIE	Chimie Biologique	M. VALDIGUIE P.
		Electro-Radiologie	M. MARQUES
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologique	M.	Embryologie Générale	M. BROUSSY Jean
		Hématologie	M. RUFFIE Jacques
		Histologie	M. BIMES
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	M. ENJALBERT	Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	.....
Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques	M. BAZEX	Hygiène et Médecine Sociale	M. MONNIER
		Immunologie	M. DUCOS
Clinique des maladies des voies urinaires	M. LHEZ	Médecine Légale et Médecine du Travail	M. PLANQUES
Clinique des Maladies Infectieuses	M. ARMENGAUD	Pathologie Chirurgicale	M. DAMBRIN
		Pathologie Générale et Médecine Expérimentale	M. SENDRAIL
Clinique Médicale Infantile et Puériculture	M. SOREL	Pathologie Médicale	M. RIBAUT
Clinique Médicale de la première enfance		Physiologie	M. LAPORTE Yves
Clinique de Neuro-Chirurgie	M. LAZORTHES G.	Physiologie Appliquée et et Pharmacologie	M. BAISSET
Clinique Neurologique et Psychiatrique	M. GERAUD	Séméiologie et Clinique Médicale	M. LAPORTE Jacques
Clinique Obstétricale	M. PONTONNIER	Thérapeutique	M. DARNAUD
Clinique Odonto-Stomatologique	M. CADENAT		
Clinique Ophtalmologique	M. DEODATI		
Clinique O.R.L. et Chirurgie Maxillofaciale	M. CALVET		
Clinique de Pneumo-Phtisiologie	M. DELAUDE		
Clinique Rhumatologique	M. RUFFIE René		
Accouchement et Obstétricie Sociale	M. MONROZIES		
Anatomie	M. BASTIDE		

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique	M. BOUISSOU	Oto-Rhino-Laryngologie	M. CLAUX
Biochimie Médicale	M. DOUSTE-BLAZY	Pathologie Médicale	M. BOULARD
Chirurgie Générale	M. GEDEON	Physiologie	M. MONTASTRUC
Histologie et Embryologie	M. GUILHEM	Physiologie	M. BESSOU
Histologie et Embryologie	M. PLANEL	Pneumo-Phtisiologie	M. MIGUERES
Médecine Générale	M. RASCOL		

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M. FABRE Jean	Médecine Générale et Thérapeutique	M. BOLLINELLI
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M.B.	Médecine Générale	M. ARLET
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE P.	Pédiatrie	M. DALOUS
Carcinologie	M. ESTRADE	Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO Jac
Chirurgie Générale	M. SARRAZIN	Psychiatrie	M. GAYRAL
Chirurgie Thoracique et cardio-vasculaire	M. ESCHAPASSE	Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC
Electro-Radiologie	M. PONS	Pédiatrie	M. REGNIER
Electro-Radiologie	M. ROULLEAU	Médecine Générale	M. RIBET

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie et Organogénèse	M. JUSKIEWENSKI	Médecine du travail	M. PUJOL M.
Anesthésiologie	M. VIRENQUE C.	Nephrologie	M. CONTE Jean
Bactériologie-Virologie	Mme DIDIER	Neurochirurgie	M. LAZORTHES Y.
Biophysique	M. REGIS	Orthopédie, Traumatologie,	
Biophysique	M. GUIRAUD R.	Chirurgie plastique	M. UTHEZA Guy
Cardiologie	M. BOUNHOURE	Parasitologie	M. LARROUY
Chirurgie Générale	M. ESCAT Jean	Pédiatrie Génétique Médicale	M. ROCHICCIOLI
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA	Pneumo-Phtisiologie	M. ALBAREDE J.L
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PUEL	Pneumo-Phtisiologie	M. JOVER
Dermatologie, Vénéréologie	M. DUPRE	Physiologie	M. GERAL J.P.
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER G.	Physiologie	M. PAGES B.
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEILHAVOUP	Radiologie	M. COMBES P.
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang	M. BIERME R.	Rhumatologie	M. FOURNIE A.
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BES	Thérapeutique	M. DENARD
Médecine Interne	M. FEDOU R.	Thérapeutique, Réanimation Médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie	M. SALVADOR M.
Médecine Interne	M. LE TALLEC	Urologie	M. PONTONNIER
Médecine Légale	M. GREZES-RUEFF		

AGREGES

Chirurgie Générale	M. GAUBERT	Ophtalmologie	M. BEC

AGREGES LIBRES

Chirurgie Générale	M. SOUQUET	Pathologie Expérimentale	M. GLEIZES
Pathologie Chirurgicale	M. DIEULAFE	Obstétrique	M. ESPAGNO G.

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Psychiatrie	M. LABOUCARIE

ADMINISTRATION

Secrétaire Général de l'Université — M. PRINEAU J.P.

A LA MEMOIRE DE MES PARENTS

A MA GRAND-MERE

A ANNE-MARIE ET HENRY

A IRENE ET JACQUES

A BERNARD

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. RIBET

Professeur de Médecine Générale

Médecin des Hôpitaux

Vous avez bien voulu nous confier le sujet de cette thèse et vous nous avez permis de travailler dans le Groupe de Recherche de Pathologie Digestive. Vous nous faites aujourd'hui l'honneur de présider notre jury, nous voudrions que ce travail soit l'occasion de vous exprimer notre reconnaissance et notre respectueuse admiration.

A NOTRE JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BRU

Professeur de Biophysique Médicale
Sous-Directeur du Centre Anti-Cancéreux de Toulouse
Electro-radiologiste des Hôpitaux

Vous nous avez accueillie avec la plus grande bienveillance dans votre service et nous vous remercions vivement pour les responsabilités que vous nous avez confiées. Nous tenons à vous exprimer ici notre reconnaissance et l'assurance de notre profond respect.

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. BOUISSOU

Professeur d'Anatomie pathologique
Médecin Biologiste des Hôpitaux

Vous nous faites le très grand honneur de siéger à notre jury de thèse. Permettez nous de vous exprimer notre admiration et notre profonde gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. GUILHEM

Professeur d'Histologie et d'Embryologie

Nous avons été marquée au cours de nos études par la clarté et le dynamisme de votre enseignement. Nous vous remercions profondément de bien vouloir juger ce travail et nous vous prions d'accepter notre respectueuse reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. FEDOU

Maître de Conférence Agrégé de Médecine Interne
Médecin des Hôpitaux

Nous sommes très sensible à la bienveillance que vous nous avez toujours manifestée au cours de nos stages hospitaliers. Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez porté à ce travail et nous vous prions de croire à notre respectueux attachement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. FREXINOS

Ce travail est aussi le vôtre. Vos conseils et votre bienveillante attention nous ont aidée dans sa réalisation. Nous vous exprimons notre très vive gratitude et notre admiration.

A tous les membres du Groupe de Recherche de Pathologie Digestive.

A MONSIEUR CAYRAC - MADAME BARUE - MADAME PRATT

Avec nos plus vifs remerciements.

INTRODUCTION

Il y a seulement cinq ans le domaine des cellules endocrines du tube digestif demeurait pratiquement inexploré sur le plan ultrastructural et seules des études en microscopie photonique permettaient de définir certains types cellulaires par leurs propriétés histochimiques. Ce retard contrastait avec les progrès remarquables de la Biochimie et de la Physiologie des hormones gastro-intestinales.

Ce n'est que depuis 1969, qu'aux classifications basées sur les propriétés tinctoriales se substitue progressivement une terminologie en relation avec l'ultrastructure et la fonction cellulaire. Toutefois une nomenclature générale n'est pas encore unanimement adoptée et la fonction de nombreuses cellules endocrines reste indéterminée.

Dans la première partie de ce travail nous avons essayé de relater l'essentiel des publications histochimiques et ultrastructurales concernant ce nouveau chapitre de l'endocrinologie digestive. La deuxième partie est consacrée aux résultats de nos observations personnelles centrées tout d'abord sur la description des différentes cellules endocrines de la muqueuse gastrique de l'homme et dirigée ensuite sur l'étude de la cellule à gastrine dans le but d'en préciser la morphologie fonctionnelle.

PREMIERE PARTIE

CHAPITRE I

RAPPEL SUR L'HISTORIQUE ET LES PROPRIETES HISTOCHIMIQUES DES CELLULES ENTEROCHROMAFFINES ET "ENTEROCHROMAFFIN-LIKE".-

En 1870, HEIDENHAIN (71) décrit au niveau de la muqueuse gastrique de chien et de lapin des cellules de petite taille se colorant après fixation dans des solutions contenant du dichromate. De telles cellules sont retrouvées par TOLD (149) en 1880 et par NICOLAS (114) en 1891 dans d'autres espèces. Quelques années plus tard CIACCIO (18) constatant que les propriétés de coloration de ces cellules sont identiques à celles des cellules chromaffines de la médullaire surrénale, introduit alors le terme de cellule entérochromaffine. Par la suite de nombreux auteurs se sont penchés sur le problème. KAUFFMANN - WOLF (81), en particulier, décrit ces cellules sous le terme de cellules à granulations basales mais généralement ce sont leurs propriétés tinctoriales qui permettent de les désigner :

- cellules chormaffines pour KULL en 1925 (88) ;
- cellules chromoargentaffines pour CORDIER en 1926 (21).

En fait le terme d'argentaffine a été utilisé pour la première fois par MASSON en 1914, tandis que HAMPERL en 1932 (67) et ERSPAMER en 1937 (29), introduisent les adjectifs d'argyrophile et argentophile, ceux-ci désignant des cellules qui ont la propriété d'accumuler les sels d'argent en présence d'agents réducteurs. Ainsi d'après la définition première d'ERSPAMER (29,30) le système de cellules entérochromaffines englobe toutes les cellules dérivant théoriquement de l'intestin primitif et donnant la réaction chromaffine, ainsi que toutes les cellules ayant les mêmes caractères morphologiques et la même coloration argyrophile. Ces propriétés, argentaffines (la cellule réduit les sels d'argent sans traitement spécial préalable) et argyrophile, (l'action d'une substance réductrice est nécessaire pour que les grains de sécrétion réagissent avec les sels d'argent) vont permettre à ERSPAMER (30) de proposer en 1937 une première classification divisant le système entérochromaffine en quatre classes :

- 1) pré-entérochromaffine non argyrophile,
- 2) pré-entérochromaffine argyrophile,
- 3) entérochromaffine argentaffine,
- 4) entérochromaffine "vide" argyrophile ou non argyrophile.

Cette classification représente alors pour son auteur des étapes successives dans la maturation ou le cycle fonctionnel des cellules entérochromaffines. Mais il faut noter que l'existence des types 1 et 4 n'a pas été établie de façon formelle. Par la suite, ERSPAMER et coll. mettent en évidence en 1950 et 1951 (38,39) la 5-hydroxytryptamine (5-HT) comme agent réducteur spécifique dans la cellule entérochromaffine. Les vraies cellules enterochromaffines peuvent être colorées par un certain nombre de réactions telles que les réactions argyrophiles, argentaffines, le ferricyanure ferrique, la diazo et l'indophénol réaction. Cette cellule entérochromaffine vraie (type 3) paraît être alors la seule cellule du système entérochromaffine contenant suffisamment de 5-HT pour être révélée par l'histochimie.

Le concept déjà complexe du système entérochromaffine est modifié dès 1954 par ERSPAMER (32, 34, 35) qui y inclut toutes les cellules présentant après fixation par le formol, une réaction chromaffine et argentaffine et ayant une fluorescence induite par le formol et réagissant avec les sels de diazonium. Selon cette définition le critère de base repose sur la démonstration histochimique de la 5-HT ou de composés similaires. Ceci permet à ERSPAMER (35) d'inclure dans le système les mastocytes riches en 5-HT et d'exclure les cellules argyrophiles non argentaffines qui ne peuvent être distinguées sur le plan morphologique des cellules entérochromaffines mais qui sont dépourvues de 5-HT. Cette intégration paraît, cependant, discutable d'un point de vue purement physiologique puisque les cellules argyrophiles-argentaffines et les cellules argyrophiles-non argentaffines peuvent avoir des fonctions endocrines semblables.

CHAPITRE II

ASPECTS ACTUELS DU SYSTEME ENTEROCHROMAFFINE

De nombreux travaux ont essayé de préciser depuis les publications d'ERSPAMER les mécanismes de la formation et de la sécrétion de l'histamine, de la 5-HT et de la dopamine dans la muqueuse gastrique.

Pour HAKANSON (56) il existe actuellement deux types de cellules entérochromaffines : la cellule entérochromaffine vraie (argentaffine) et la cellule "entérochromaffin-like" (argyrophile, non argentaffine).

1°) - LA CELLULE ENTEROCHROMAFFINE VRAIE. -

Cette cellule n'est pas identifiable par les colorations conventionnelles (hématoxyline - éosine). En effet, son cytoplasme est clair et son noyau ne diffère pas des volumes nucléaires des cellules contiguës. Cette cellule correspond au type 3 de la classification d' ERSPAMER (29) ; elle présente de nombreux grains de forme particulière, dont les caractères histochimiques ont été décrits par ERSPAMER en 1954 (32). Large à sa base qui est occupée par le noyau et les grains de sécrétion, la cellule présente un pôle apical étroit atteignant parfois la lumière glandulaire. Les grains contiennent des catécholamines et de la 5-HT, ce qui confère à la cellule ces propriétés tinctoriales caractéristiques ainsi qu'une fluorescence particulière. En effet, celle-ci, induite par le formol en lumière ultra-violette, donne une couleur jaune intense typique de 5-HT puisque analysée par microspectrofluorométrie, l'excitation maximum est à 405 mμ et l'émission maximum à 535 mμ ce qui est identique aux propriétés spectrales d'une authentique 5-HT [(VIALLI et PRENNA 1969 (161) HAKANSON et coll. 1970 (62)].

Par ailleurs, tout récemment, HAKANSON et coll. (62) ont constaté, chez le chat et le lapin, qu'il existait, à côté des cellules précédentes, des cellules morphologiquement semblables mais émettant une fluorescence verte après formaldéhyde. Ceci suggérait la présence d'une

catécholamine et des analyses chimiques et microspectrofluorométriques ont révélé qu'il s'agissait très probablement de dopamine. Ces cellules peuvent être aussi classées parmi les entérochromaffines vraies.

Ces cellules se localisent dans l'épithélium des organes dérivant de l'intestin primitif : trachée, tractus gastro-intestinal, canaux biliaires et pancréatiques, prostate et vagin. ERSPAMER (32,33) et d'autres auteurs (41,78,82,128) ont étudié la distribution de 5-HT dans la muqueuse digestive de différentes espèces. Cette distribution est très variable selon les espèces mais cependant il existe toujours une stricte superposition entre la localisation de 5-HT et les cellules entérochromaffines. Au niveau de l'estomac, chez l'homme, le rat, la souris, l'hamster et le chien, ces cellules entérochromaffines se situent principalement au niveau de l'antre. Par contre chez le singe et le chat, on les trouve réparties de façon uniforme dans toute la muqueuse gastrique. Chez le lapin elles se localisent surtout au niveau du fundus.

La stimulation par la réserpine permet chez le lapin de distinguer deux types de cellules entérochromaffines contenant la 5-HT, certaines étant sensibles à la réserpine, d'autres non (62,166).

2°) - *LES CELLULES "ENTEROCHROMAFFIN-LIKE".* -

En 1966, HAKANSON et OWMAN (57) observent en microscopie à fluorescence, au niveau de la muqueuse fundique du rat, un type cellulaire donnant une fluorescence verte après traitement par la L. Dopa. Ces cellules sont morphologiquement identiques aux cellules entérochromaffines contenant la 5-HT, c'est pourquoi ils les appellent les cellules "entérochromaffin-like". L'injection de L. Dopa entraîne une accumulation de dopamine dans la muqueuse fundique [HAKANSON et OWMAN (57)] et la fluorescence verte observée est bien due à la présence de dopamine dans les cellules "entérochromaffin-like" [HAKANSON et coll. (60)].

En effet, un traitement préalable par des inhibiteurs de la dopa décarboxylase réduit fortement la fluorescence qui ne réapparaît pas après administration de dopamine. La présence de dopamine résulte bien d'une décarboxylation "in situ".

Ce même type cellulaire a été observé dans la muqueuse gastrique d'autres espèces animales, en particulier chez l'homme [HAKANSON et coll. (62)].

Ces cellules sont définies par HAKANSON (56) comme des cellules épithéliales, argyrophiles, non argentaffines, morphologiquement identiques aux cellules entérochromaffines (argentaffines) mais ne contenant, ni 5-HT, ni catécholamines donc non détectables par la méthode de fluorescence de FALCK et HILLARP, alors qu'après traitement de l'animal par la L. Dopa ces cellules donnent une fluorescence verte, dûe à la présence de dopamine.

Par ailleurs, les cellules "entérochromaffin-like" du rat et de la souris contiennent de l'histamine mise en évidence par la méthode fluorométique avec l'o-phthaldialdéhyde [HAKANSON et OWMAN (58) HAKANSON et coll. (59)]. De récentes observations sur les cellules "enterochromaffin-like" du lapin permettent également de penser qu'elles contiennent une amine qui réagit avec la formaldéhyde en donnant une fluorescence jaune-vert faible mais cette amine n'a pas été encore identifiée ; [HAKANSON 1970 (62)].

Tout récemment, en France, LEFRANC et coll. (94) ont mis en évidence chez la souris au niveau de la jonction entre zone glandulaire et zone non glandulaire des cellules donnant une fluorescence jaune après traitement par la technique de FALCK. Elles correspondent très vraisemblablement aux cellules entérochromaffines. Après administration de L. Dopa, il apparaît une nouvelle population cellulaire donnant une fluorescence jaune vert. Ces cellules que les auteurs appellent "cellules gastro-intestinales captantes" (G.I.C.) sont argyrophiles non argentaffines et appartiennent au groupe des cellules EC-like d'HAKANSON (56). Après ad-

ministration de L. Dopa, certaines d'entre elles se laissent colorer, à des degrés divers, par la réaction de FONTANA-MASSON. LEFRANC et coll., à partir de cette constatation pensent qu'on pourrait voir là une preuve de l'hétérogénéité du groupe des cellules gastro-intestinales captantes.

3°) - *RELATIONS ENTRE LES DEUX TYPES CELLULAIRES - PROBLEME DE LEUR FONCTION*

Le problème des relations entre les cellules argentaffines et argyrophyles non argentaffines n'a pas encore été résolu. ERSPAMER (31) et HAMPERL (68) pensent que la cellule argyrophile peut, soit rester argyrophile, soit donner une cellule entérochromaffine vraie. Par contre, pour CLARA (19), seules certaines cellules argyrophiles peuvent être considérées comme les précurseurs de cellules entérochromaffines. Cette dernière hypothèse est soutenue par de récentes observations d'HAKANSON (56). Chez le rat, en effet, les cellules "enterochromaffin-like", se situent principalement au niveau du fundus, elles sont beaucoup plus rares au niveau du pylore et sont exceptionnelles au niveau du cardia. A l'opposé, les cellules argentaffines ont une distribution préférentielle au niveau de la muqueuse pylorique. Cette différence topographique de ces deux types cellulaires est donc en désaccord avec l'éventualité d'une "maturation", d'un passage du stade argyrophile au stade argentaffine.

Toutefois au niveau de l'estomac de l'homme les deux types cellulaires ont la même distribution régionale (muqueuse antrale) avec cependant une différence en ce qui concerne leur niveau par rapport au tube glandulaire. Les cellules entérochromaffines sont situées dans la profondeur des glandes tandis que les cellules "enterochromaffin-like" sont fréquentes dans la partie superficielle et moyenne des glandes pyloriques [HAKANSON 1970 (62)].

La fonction du système entérochromaffine peut schématiquement se présenter de la façon suivante [HAKANSON (56)] :

- Les cellules entérochromaffines vraies contiennent soit la 5-HT, soit la dopamine,

- Les cellules "enterochromaffin-like" produiraient des hormones gastro-intestinales telles que la gastrine, l'entéro-glucagon, la cholécystokinine-pancréozymine, la sécrétine. HAKANSON suggère également que d'autres agents, comme le facteur antipernicieux, pourraient être sécrétés par ces mêmes cellules, ou qu'il pourrait y avoir stockage parallèle, dans les mêmes grains de sécrétion, d'amines et d'hormones, les premières réglant alors l'excrétion des secondes ou déclanchant la sécrétion des cellules voisines.

Ainsi, les cellules endocrines paraissent susceptibles de multiples fonctions :

- fonction endocrine : sécrétion d'hormones gastro-intestinales,

- fonction exocrine : sécrétion de protéines telle que le facteur intrinsèque,

- fonction de régulation locale : mise en circulation d'amines qui contrôleraient les cellules glandulaires voisines.

Voir tableau I.

- TABLEAU I -

CLASSIFICATION ET PROPRIETES DES CELLULES ENTEROCHROMAFFINES ET "ENTEROCHROMAFFIN-LIKE".

(D'APRES HAKANSON)

Cellules Entérochromaffines.	*Cellules "Enterochromaffin-like".*
- Argyrophiles	- Argyrophiles
- Argentaffines	- Non Argentaffines
- Fluorescentes après formaldéhyde : jaune : 5-HT verte : catécholamines (dopamine)	- pas de fluorescence spontanée (sauf si traitement par la L. Dopa : fluorescence verte : dopamine).
- peu abondantes dans la muqueuse fundique.	- peu abondantes dans la muqueuse fundique.
- nombreuses au niveau des couches profondes des glandes pyloriques.	- nombreuses au niveau du collet et de la partie moyenne des glandes pyloriques.

4°) - PLACE DE LA CELLULE A GASTRINE DANS LE SYSTEME "ENTEROCHROMAFFIN-LIKE". -

Au niveau de la muqueuse pylorique, des cellules endocrines, non argentaffines, de type métachromatique, ont pu être détectées [SOLCIA et SAMPIETRO (135, 136)]. Il s'agit de cellules argyrophiles donnant une réponse positive aux réactions de DAVENPORT, GRIMELIUS, HELLERSTROM-HELLMAN, et non colorables par les méthodes de MASSON-HAMPERL, BODIAN et SEVIER-MUNGER. Pour HAKANSON (56) ces cellules font partie du système "enterochromaffin-like".

Plusieurs critères permettent de penser que ces cellules sont responsables de la sécrétion de gastrine. Il existe, en effet, une stricte superposition topographique entre ce type cellulaire et l'hormone. De nombreux auteurs ont mis en évidence par des méthodes biochimiques la présence de gastrine au niveau de l'antre pylorique (25, 27, 69, 77, 86, 87, 154, 155) et du cardia (25, 52, 99) occasionnellement au niveau du duodénum, [où chez le chat l'activité gastrinique représente 20 % de l'activité totale de l'antre (26)] mais jamais au niveau du fundus. Dans la muqueuse antrale les "cellules à gastrine" sont pratiquement absentes au niveau du tiers superficiel, mais par contre sont concentrées aux deux tiers basaux avec un maximum au tiers moyen. MAC GUIGAN (105) par des techniques d'immunofluorescence avec des anticorps antigastrine obtient bien la même localisation, mais dans une étude parallèle en microscopie optique (108) cet auteur ne leur reconnaît pas le caractère argyrophile et insiste sur le danger de vouloir individualiser la cellule à gastrine par des méthodes de coloration dont la spécificité n'est pas toujours certaine. Les problèmes que posent ces résultats contradictoires ne pourront être résolus, d'après lui, que par l'application sur des coupes ultra-fines de réactions immunochimiques spécifiques.

CHAPITRE III

REVUE GENERALE DE L'ULTRASTRUCTURE DES CELLULES ENDOCRINES

1°) - HISTORIQUE. -

La première description au microscope électronique des cellules argentaffines du tube digestif a été présentée par CHRISTIE en 1955 (17). Par la suite KUROSUMI et coll. (89), BULLON - RAMIREZ et coll. (8), LUSE et LACY (102), TAYLOR et HAYES (147), HELANDER (72, 73, 74), WETZSTEIN et DOERFLER (163), ITO et WINCHESTER (76), RATZENHOFER et LEB (127) ont étudié, également sur le plan ultrastructural, les cellules argentaffines et argyrophiles du tractus intestinal de plusieurs espèces, en particulier de lapin, de cobaye, de souris et de chauve souris.

Comme la plupart de ces travaux n'est pas accompagnée d'une étude histochimique, il semble que les termes d'argentaffine (entérochromaffine) et d'argyrophile aient été souvent utilisés de façon arbitraire. Cependant la majorité de ces auteurs paraît admettre le caractère endocrine de ces cellules en se basant sur l'absence habituelle de contact avec la lumière glandulaire, leur localisation au niveau de la partie externe des glandes et la présence de grains de sécrétion sans canalicules intracellulaires.

Plus récemment, HAMMOND et LADEUR (66), au niveau de la muqueuse fundique du chien, on décrit un nouveau type cellulaire distinct des cellules muqueuses pariétales principales et argentaffines. Cette cellule est caractérisée sur le plan ultrastructural par la présence de microvillosités apicales, contenant des formations fibrillaires qui s'étendent dans le cytoplasme jusqu'à la région paranucléaire. Par ailleurs, il existe également dans la partie apicale des structures tubulaires et vésiculaires, des formations en spirale et des corps denses. Les auteurs désignent ce nouveau type cellulaire, sous le terme de "cellule fibrillo-vésiculaire" (F V cell) dont la fonction sécrétoire, si elle existe, n'a pas encore été identifiée.

FERGUSON en 1969 (42) a observé au niveau de la muqueuse antrale du chien, de l'homme et de la souris, deux types particuliers de cellules :

1°) - Les "S cells": type prédominant chez le chien, plus vestigial chez l'homme, localisées au niveau des glandes superficielles et caractérisées par l'existence de fibres intracellulaires se dirigeant vers des microvillosités apicales et par des vésicules supranucléaires. Ce type paraît semblable aux "FV cells"décrites par HAMMOND et LADEUR et aux cellules dites indifférenciées rapportées par JOHNSON et YOUNG (79) au niveau de la grande courbure gastrique chez l'homme et chez le chien.

2°) - Le deuxième type est constitué par les"E cells" situées également au niveau des glandes superficielles de la muqueuse antrale, non argyrophiles mais contenant de nombreux granules. Leur nombre serait augmenté chez les patients présentant une hyperchlorydrie. Leur rôle paraît pour l'instant non déterminé par les auteurs.

Actuellement les travaux et les publications portant sur les cellules endocrines du tractus digestif sont principalement réalisés par quatre écoles :

- L'Ecole Suisse de Genève : ORCI - FORSSMANN ROUILLER et Coll.,
- L'Ecole Italienne de Pavie : SOLCIA - VASSALLO - CAPELLA et Coll.,
- L'Ecole Anglaise de Londres : PEARSE - COULLING - POLAK et Coll.
- L'Ecole Japonaise de Niigata : KOBAYASHI - FUJITA - SASAGAWA et Coll.

2°) - LES TRAVAUX DE L'ECOLE SUISSE

FORSSMANN et Coll. en 1969 (47) individualisent chez le rat, cinq types de cellules endocrines qui se différencient essentiellement par les caractères morphologiques de leurs grains de sécrétion. Pour ces auteurs, ces derniers peuvent correspondre, sur le plan biochimi-

que à cinq hormones différentes : sérotonine, glucagon, catécholamine, gastrine et sécrétine mais la certitude n'est acquise semble-t-il, que pour les cellules à gastrine et à sérotonine.

Au point de vue ultrastructural, ces cellules endocrines se distinguent des autres cellules gastriques par les caractères généraux suivants :

- noyau légèrement ovale avec une étroite bande de chromatine à la périphérie.

- cytoplasme beaucoup moins dense que celui des cellules épithéliales avoisinantes, contenant des mitochondries, des ribosomes libres, de lysosomes, un ergastoplasme, des formations tubulo-vésiculaires et surtout des microfilaments.

- produit de sécrétion visible sous la forme de granules situés à la partie basale de la cellule.

- enfin, étroit contact de ces cellules avec la membrane basale.

LES CELLULES DE TYPE I

(cellules à sérotonine)

Ce sont des cellules de forme pyramidale dont le pôle apical étroit est bordé de micro-villosités qui, bien que moins nombreuses, ressemblent à celles de la cellule absorbante de l'intestin grêle. Le noyau est à la partie basale et l'appareil de Golgi supranucléaire est bien développé. Le produit de sécrétion est représenté par des grains très polymorphes, ronds, ovales, en bâtonnets ou réniformes dont le diamètre moyen est d'environ 200 mμ. Ces grains situés essentiellement à la partie basale, sont limités par une membrane étroitement accollée à la substance très dense et très osmiophile qui en forme le contenu ; mais pour les grains rencontrés au niveau du complexe golgien, l'espace compris entre la membrane limitante et le contenu est particulièrement bien visible.

Ce type cellulaire se trouve au niveau de toute la muqueuse gastro-intestinale depuis l'estomac jusqu'au côlon mais paraît principalement fréquent au niveau du duodénum. Le produit de sécrétion serait la sérotonine dont la distribution correspond bien à la localisation des cellules entérochromaffines [FELDBERG et TOH 1953 (41)].

LES CELLULES DE TYPE II

(Cellules A intestinales)

Ces cellules ressemblent aux cellules A du pancréas endocrine. En effet, elles ont une forme arrondie avec un cytoplasme légèrement plus dense que celui des cellules de type I. Leur appareil de Golgi est souvent situé à la partie basale et les grains de sécrétion sont de densité et de diamètre variable (environ 500 à 700 mμ) la substance granulo-filamenteuse qu'ils contiennent est séparée de la membrane qui les limite par une étroite zone claire. Ce type de cellule se rencontre dans la région fundique de l'estomac et également dans le duodénum, le jéjunum, l'iléon et le côlon ascendant.

Les méthodes de coloration argentique montrent qu'il s'agit de cellules argyrophiles (43, 92, 136) qui ne sont pas stimulées par les substances influençant la sécrétion de la sérotonine (121, 166). Elles ne peuvent pas produire la gastrine puisque leur localisation ne correspond pas au site de production de cette hormone. Leur produit de sécrétion serait alors pour FORSSMANN et coll. (47) l'entéro-glucagon en raison de la ressemblance morphologique de cette cellule avec la cellule A pancréatique.

LES CELLULES DE TYPE III

(cellules D intestinales)

Ces cellules, les plus petites de toutes les cellules endocrines gastro-intestinales, ressemblent énormément aux cellules D du pancréas endocrine. Comme les cellules du type II, elles n'ont aucun contact avec la lumière

glandulaire. Leur appareil de Golgi est peu développé, les grains de sécrétion, de taille uniforme (150 à 250 mμ) d'apparence homogène, mais de nombre variable, sont particulièrement caractéristiques. En effet, leur membrane limitante a un aspect dentelé, morcelé et elle est séparée du contenu par un étroit espace clair d'environ 100 Å .

Ce type cellulaire est surtout retrouvé au niveau du fundus, mais aussi au niveau du duodénum, jéjunum et iléon. FORSSMANN et coll. (47) supposent que la cellule D pourrait produire la sécrétine ou un polypeptide analogue.

LES CELLULES DE TYPE IV

(cellules à entéro-catécholamine)

L'aspect ultrastructural de ce type de cellule ressemble à celui des cellules chromaffines du système sympathique. En effet, il s'agit d'une cellule ronde sans contact avec la lumière glandulaire et dont les grains de sécrétion sont confinés dans une petite zone à la partie basale de la cellule. Ces grains ont un diamètre très variable de 300 à 800 mμ. Leur contenu est une substance granulo-filamenteuse séparée de la membrane qui les limite par un espace clair. Dans les grains les plus volumineux ce contenu est peu abondant et souvent excentrique.

Ce type cellulaire n'a été trouvé par FORSSMANN et coll. (47) qu'au niveau de la muqueuse gastrique et tout particulièrement dans la région pylorique.

Le produit de sécrétion pourrait être constitué par des catécholamines en raison de leur ressemblance avec les cellules du système sympathique.

LES CELLULES DE TYPE V

(cellules à gastrine)

Comme les cellules de type I, elles s'étendent depuis la membrane basale jusqu'à la lumière glandulaire et leur pôle apical peut être bordé de microvillosités. Cependant ces cellules se distinguent de l'ensemble des autres cellules endocri-

nes par leur cytoplasme beaucoup plus dense et par les caractères de leurs grains de sécrétion : ceux-ci ont un diamètre variable (entre 300 et 500 mμ) et une densité également très variable, certains étant très osmiophiles et pouvant être confondus avec les grains de sécrétion des cellules A intestinales, tandis que d'autres apparaissent optiquement vides. Ces grains sont dispersés dans tout le cytoplasme.

Les cellules de type V se rencontrent essentiellement au niveau de la muqueuse pylorique, mais quelques unes ont été observées au niveau du cardia et du duodénum. Du fait de sa localisation, FORSSMANN et coll. (47) pensent qu'il s'agit de la cellule à gastrine.

Par ailleurs, ces auteurs ont également étudié le cycle secrétoire de la cellule à gastrine, chez le chat (46) et ont individualisé 3 stades :

- chez l'animal repu : la moitié des grains environ contient le produit de sécrétion, l'autre moiti apparaît vide mais la membrane est intacte.

- après une période de jeûne de 24 heures ou après injection d'atropine, tous les grains sont remplis du produit de sécrétion et paraissent très denses.

- après l'interruption du jeûne ou après administration intragastrique d'éthanol à 30 %, tous les grains paraissent optiquement vides, mais leurs membranes sont intactes.

Ces résultats peuvent être comparés à ceux d'ELWIN et UVNAS (26) qui montrent que des substances telles que l'atropine sont des inhibiteurs de la sécrétion de gastrine alors que l'alcool est un puissant stimulant. De plus, les auteurs signalent la présence de "progranules" dans les citernes de l'appareil de Golgi, qui présentent parfois des rapports de continuité avec les sacs ergastoplasmiques. Ceci paraît être en faveur

de l'hypothèse selon laquelle la synthèse de la gastrine aurait lieu au niveau de l'ergastoplasme, le produit de sécrétion étant ensuite transporté vers le complexe Golgien où se formeraient alors les grains optiquement visibles.

3°) *LES TRAVAUX DE L'ECOLE ITALIENNE*

Depuis 1967, l'Ecole de Pavie a publié une importante série de travaux concernant la cytochimie et l'ultrastructure des cellules endocrines de la muqueuse intestinale.

Nous nous proposons d'analyser les publications les plus récentes (10, 138, 141, 142, 143, 144, 145) en signalant d'ailleurs qu'un changement de terminologie a été effectué par ces auteurs. En effet, les premières descriptions de la cellule G de leur classification concernaient des cellules qu'ils reconnaissent actuellement pour être du type X.

VASSALLO et coll. (159) décrivent en 1969 au niveau de la muqueuse gastro-intestinale, cinq types différents de cellules endocrines pour l'estomac (EC, ECL, G, X, A,) et trois pour le duodénum (EC, S, L,).

LES CELLULES ENTEROCHROMAFFINES ARGENTAFFINES (EC)

Elles sont identiques, du point de vue cytochimique et ultrastructural, à celles décrites par HAKANSON (56) et par FORSSMANN (47). Les grains de sécrétion des cellules gastriques ont un diamètre de 240 mμ environ et sont donc plus petits que ceux des cellules duodénales et jéjunales (350 mμ).

Au niveau de l'estomac, les cellules entérochromaffines se situent dans les régions fundiques et pyloriques tandis que dans l'intestin elles se rencontrent toujours à la partie profonde des glandes mais de façon nettement plus fréquente au niveau du duodénum que du jéjunum.

Ces cellules sont colorées en bleu vert par le xanthydrol après fixation dans la glutaraldéhyde. La diazo-réaction est positive. Les grains réduisent les sels d'argent sans traitement spécial préalable, sont colorés en bleu foncé par l'hématoxyline au plomb et sont orthochromatiques. Ces grains contiennent deux composés principaux la 5-HT et une protéine basophile mise en évidence après traitement par l'acide chlorydrique. [SOLCIA et SAMPIETRO (136, 137) SOLCIA et coll. (139) GEYER (50)]. La partie centrale du grain, très osmiophile et argentaffine correspond vraisemblablement à la 5-HT, tandis que la partie externe peu osmiophile et peu argentaffine serait constituée par la protéine. Les grains, peu osmiophiles et non argentaffines, rencontrés dans la partie supranucléaire, près de l'appareil de Golgi, peuvent être considérés comme des granulations "immatures" en train de stocker de petites quantités de 5-HT ou d'un précurseur de celle-ci la 5-HTP. Ils correspondraient aux grains argyrophiles non argentaffines déjà décrits par SINGH en 1966 (134) dans les cellules entérochromaffines.

LES CELLULES "ENTEROCHROMAFFIN-LIKE" (ECL)

Elles se rencontrent dans la muqueuse fundique aux deux tiers inférieur des glandes et ne réagissent pas de façon significative avec le xanthydrol et l'hématoxyline au plomb tandis qu'elles sont faiblement colorées par le diazonium.

Du point de vue ultrastructural, elles correspondent aux cellules de type IV de FORSSMANN (47). Leurs grains ont un diamètre de 300 à 350 mμ et sont de deux types : certains, les plus nombreux, très osmiophiles, réduisent les sels d'argent ammoniacaux, tandis que les autres, peu osmiophiles, donnent une réaction négative avec le même produit. La substance réductrice stockée dans ces cellules serait la 5-HTP, ou plus probablement la 5-HT [SOLCIA et coll. (141)]. Dans d'autres espèces comme chez le rat, la souris, et chez l'homme, les cellules EC-like contiennent surtout des grains argyrophiles et elles pourraient correspondre alors aux cellules

décrites par HAKANSON (56).

Ainsi, pour VASSALLO et coll. (159), les réactions qui détectent la 5-HT sont positives pour les cellules EC et EC-like mais ces deux types cellulaires sont différenciés en microscopie optique par le fait que le bleu de toluidine colore les cellules EC et non les cellules EC-like.

LES CELLULES G

Elles sont situées au niveau de la muqueuse pylorique, au deux tiers inférieur des glandes chez le rat, tandis que chez l'homme elles sont préférentiellement localisées au tiers moyen. Leur ultrastructure est identique à celle des cellules de type V de FORSMANN, mais leurs grains de sécrétion sont situés principalement à la partie basale et leur diamètre moyen est de 290 mμ avec des extrêmes pouvant aller de 150 à 400 mμ.

Les caractères tinctoriaux de ces cellules sont identiques à ceux des cellules D des îlots pancréatiques : leurs grains sont colorés en bleu noir par l'hématoxyline au plomb, et en rouge par le bleu de toluidine, la réaction argentique de DAVENPORT est positive tandis que celle de SEVIER et MUNGER est négative. Par contre au point de vue ultrastructural les cellules G se différencient nettement des cellules D pancréatiques. En effet, leurs grains se présentent tantôt comme des vésicules contenant une partie centrale de forme irrégulière mais de très forte densité avec un espace clair la séparant de la membrane limitante, tantôt comme des vésicules occupées en totalité par une substance purement granulaire et nettement moins dense.

VASSALLO et coll. attribuent aux cellules G la sécrétion de gastrine en se basant sur leur caractère topographique.

LES CELLULES X

Ces cellules sont colorées par la "basic dye method" à ph 4,5 sans hydrolyse préalable. Les grains qu'elles contiennent sont colorés en rouge par le bleu de toluidine et présentent une fluorescence blanche en UV avec la pseudo

isocyanine, comme les grains des cellules G. Toutes les réactions argentiques, argyrophiles et argentaffines sont négatives et la réponse à l'hématoxyline au plomb est faible. Les cellules X sont colorées en rouge-violet par le xanthydrol mais la diazo-réaction est négative.

Leur étude ultrastructurale permet de constater que comme les cellules G, elles peuvent atteindre la lumière glandulaire et que leur pôle apical est terminé par des microvillosités. L'appareil de Golgi et l'ergastoplasme sont peu développés. Les grains sont éparpillés dans toute la cellule, leur diamètre moyen est de 330 mμ (de 150 à 500 mμ). Ils sont grossièrement ronds, leur contenu a une densité, en général, modérée ou faible et la membrane qui les limite est étroitement accolée au produit de sécrétion.

Ce type cellulaire se rencontre principalement au niveau de la muqueuse pylorique mais aussi, en moins grand nombre, dans la muqueuse fundique. La distribution de ces cellules est la même chez l'homme.

Ces cellules paraissent correspondre aux cellules de type III de FORSMANN, mais les auteurs italiens ne leur ont, jusqu'à présent, attribué aucune sécrétion spécifique, d'où leur terminologie de "cellule X".

LES CELLULES A-LIKE

Elles sont ainsi appelées en raison de leur similitude ultrastructurale avec la cellule A des îlots pancréatiques. En effet, les grains de sécrétion sont denses, ronds, nombreux, de 200 mμ de diamètre, avec un espace clair étroit entre la membrane et le contenu.

Ces cellules se situent au niveau de la muqueuse fundique et leur petit nombre n'a pas permis de les étudier du point de vue coloration. En raison de leur distribution et de leur morphologie VASSALLO et coll. suggèrent que les cellules A pourraient sécréter une hormone glucagon-like.

LES CELLULES S.

Elles représentent un quart de toutes les cellules endocrines de la muqueuse duodénale. Situées à la partie moyenne des glandes, elles sont cependant légèrement plus superficielles que les cellules EC. Leurs grains de sécrétion, localisés préférentiellement à la partie basale, ressemblent à ceux des cellules A fundiques, tout en présentant une forme plus irrégulière. De plus, ils ne sont pas colorés en bleu vert par le xanthydrol. Ils ont environ 200 mμ de diamètre.

Il est possible que ces cellules soient identiques aux cellules A intestinales de FORSMANN qui sécréteraient l'entéroglucagon. Mais, VASSALLO et coll. suggèrent que la cellule S produirait la sécrétine, en se basant essentiellement sur l'existence d'une forte activité sécrétinique dans la muqueuse duodénale [MELLAMBY (110)] et sur les similitudes structurales de la sécrétine et du glucagon, à tel point qu'une origine philogénique commune pour ces deux hormones a été postulée en 1961 par WEINSTEIN (162).

LES CELLULES L.

Elles représentent également un quart des cellules endocrines de la muqueuse duodénale mais sont beaucoup plus fréquentes au niveau de l'iléon où leur nombre l'emporte sur celui des cellules EC. Leurs grains de sécrétion, comme l'indique le nom de la cellule, (large granule) sont nettement plus volumineux (350 à 400 mμ) que ceux de la cellule S. Leur contenu est homogène mais la densité peut être variable. On peut accorder à ces grains quelque ressemblance avec ceux des cellules X.

Ces cellules sont fortement colorées par l'hématoxyline au plomb ce qui les différencient des cellules X de l'estomac. La fonction de ce type cellulaire n'est actuellement pas connue. Toutefois VASSALLO et coll., font remarquer que chez le chat, la distribution de la cholécystokinine-pancréozymine [HARPER et RAPER (69)] est à peu près identique à la localisation des cellules L.

4°) LES TRAVAUX DE L'ECOLE ANGLAISE

Parallèlement à des études en immunofluorescence [BUSSOLATI et PEARSE (9)] le département d'Histochimie de la "Royal Postgraduate Medical School" a entrepris récemment une étude ultrastructurale dans le but de contribuer à une meilleure connaissance de la fonction et de la distribution topographique des cellules endocrines gastro-duodénales chez l'homme.

PEARSE et coll. (120) distinguent ainsi, en adoptant la nomenclature mise au point à la conférence de WIESBADEN en octobre 1969 ("origine, chimie, physiologie et pathophysiologie des hormones gastro-intestinales") (145), sept types cellulaires différents : quatre au niveau de l'estomac, (EC, ECL, G, D,) et trois au niveau du duodénum (EC, L, S). (Voir tableau II et III).

La base de ce travail repose sur des prélèvements gastriques, duodénaux et jéjunaux effectués en per-opératoire sur vingt trois malades présentant des ulcères duodénaux, des cancers gastriques et des pancréatites chroniques.

LA CELLULE G.

Ce type cellulaire est prédominant dans la région antrale. C'est une grande cellule ovale, métachromatique, fortement colorée par l'hématoxyline au plomb. Les méthodes de coloration argentique montrent qu'il s'agit d'une cellule argyrophile. Ces cellules fixent et décarboxylent la L.Dopa, si on met en incubation de petits échantillons d'antre gastrique avec ce composé. La dopamine peut alors être mise en évidence grâce à la fluorescence induite par la formaldéhyde. L'étude ultrastructurale montre que le pôle apical peut atteindre la lumière glandulaire et qu'il s'y termine alors par des microvillosités. Les grains de sécrétion, situés à la partie basale, présentent le même polymorphisme que dans les autres espèces [FORSMANN (47) VASSALLO (159)], mais ont un diamètre en général inférieur à 200 mμ.

Ce type cellulaire se situe presque exclusivement au niveau de la muqueuse antrale et principalement au niveau du collet des glandes mais il existe également au niveau de la partie moyenne. Les cellules G n'ont, par contre, jamais été retrouvées au niveau du fundus et PEARSE et coll. n'en ont découvert, qu'une seule fois, quelques unes dans la muqueuse duodénale. En raison de cette distribution topographique, ces auteurs, utilisant les mêmes arguments que SOLCIA et coll. (145) et FORSSMANN et coll. (47), considèrent la cellule G comme la cellule sécrétant la gastrine.

LA CELLULE D

Elle correspond par ordre de fréquence au deuxième type cellulaire dans la région antrale. Sa distribution est superposable à celle de la cellule entérochromaffine.

Les grains de sécrétion qu'elle contient ont un diamètre très variable de 150 à 400 mμ et la membrane qui les limite est souvent dentelée. Des microfilaments sont observés dans la région juxtanucléaire.

Cette cellule ressemble du point de vue ultrastructural à la cellule D du pancréas, et la description de PEARSE et coll. n'apporte rien de plus que celle de FORSMANN et coll. (47) et SOLCIA et coll. (149).

LA CELLULE ENTEROCHROMAFFINE - (EC)

Ces cellules sont colorables par toutes les méthodes argentiques y compris la technique de MASSON-HAMPERL. Elles se situent au niveau de l'antre, du fundus, du duodénum et principalement dans la partie basale des glandes.

Les grains de sécrétion sont colorables par la diazo-réaction ; ils sont situés aux deux pôles de la cellule et leur forme est variable. Au niveau de la muqueuse duodénale les grains ont un diamètre de 400 mμ alors que ceux des cellules de la muqueuse gastrique n'ont que 200 mμ de diamètre.

La description ultrastructurale rapportée par les

auteurs est très sensiblement identique aux résultats déjà exposés.

LA CELLULE "ENTEROCHROMAFFIN-LIKE" - (ECL)

Ce quatrième type cellulaire identifiable uniquement par la microscopie électronique est retrouvé principalement au niveau de la muqueuse fundique, plus rarement au niveau du pylore.

Les grains de sécrétion sont denses et leur contenu, séparé de la membrane par un large espace clair, est souvent excentrique. L'aspect général peut être rapproché de celui de la cellule β du pancréas endocrine mais les grains de sécrétion ne prennent ici jamais la forme de cristaux. Cette cellule ne peut pas être placée dans le groupe des cellules "EC-like" décrites sur le plan cytochimique par HAKANSON et OWMAN (58) car pour PEARSE elle n'a pas la propriété de fixer et de décarboxyler la L. Dopa tandis que les cellules D et G possèdent ces caractères cytochimiques.

LA CELLULE L. (large granule cell) -

Il s'agit du type cellulaire le plus abondant au niveau de la muqueuse duodénale. Leurs grains de sécrétion sont en général sphériques, parfois de forme plus irrégulière, assez denses, avec un diamètre moyen de 350 mμ. Le pôle apical peut atteindre la lumière glandulaire et se termine alors par des microvillosités.

Cette cellule argyrophile n'est pas colorable par la diazo-réaction. Elle pourrait correspondre aux cellules A-like décrites par FORSMANN chez le rat et responsables de la sécrétion de glucagon. PEARSE et coll. pensent plutôt que les cellules L peuvent avoir des rapports étroits avec la sécrétion de sécrétine.

LA CELLULE S - (small granule cell)

Ces cellules ont des grains très petits (environ 100 à 150 mμ de diamètre), de densité variable. Ce sont des cellules argyrophiles dont le pôle apical peut atteindre la lumière glandulaire. Leur fonction n'est pas définie ;

peut être jouent-t-elles un rôle dans la sécrétion de CCK ?

Sur le plan quantitatif, les rapports des trois types cellulaires rencontrés dans la muqueuse duodénale et jéjunale peuvent être présentés de la façon suivante :

EC : 1, L : 4, S : 1 dans le duodénum ;

EC : 4, S : 1, L : 1 dans le jéjunum.

Pour PEARSE et coll, sur les quatre cellules endocrines de la muqueuse gastrique, une seule, la cellule G, paraît avoir été formellement identifiée et définie ; tandis qu'au niveau du duodénum et du jéjunum, aux trois types de cellules endocrines, s'opposent au moins quatre hormones possibles (sécrétine, incrétine, cholecystokinine-pancréozymine, entérogastrone) et aucune identification cellulaire formelle n'a pu être encore effectuée.

5°) *LES TRAVAUX DE L'ECOLE JAPONAISE*

Très récemment, des auteurs japonais ont publié une série d'articles (84, 85, 133) concernant l'ultrastructure des cellules endocrines, chez l'homme, au niveau du fundus, de l'antre et du duodénum. Leur classification ne correspond pas complètement à celle adoptée au symposium de WIESBADEN (145). En effet ces auteurs décrivent sept types cellulaires différents, dont six sont retrouvés dans la muqueuse gastrique et cinq dans la muqueuse duodénale.

LA CELLULE EC

Elle est caractérisée par ses grains denses et polymorphes, et elle est retrouvée dans la muqueuse antrale, fundique et duodénale. Elle présente une variante possible résultant de la présence à l'intérieur du cytoplasme de grains vacuolaires.

LA CELLULE "type II"

possède des grains ronds, très denses, dont le diamètre varie de 250 à 350 mμ. Les auteurs identifient ce type cellulaire, rencontré dans la muqueuse fundique et duodénale à la cellule L décrite par PEARSE et coll. (120).

LA CELLULE "type III"

se caractérise par la présence de nombreux microfilaments intracytoplasmiques et de grains petits (80 à 150 mμ), de densité modérée. Ce type cellulaire, présent dans la muqueuse antrale, fundique et duodénale, semble correspondre aux cellules A, bien que KOBAYASHI et coll. (85) ne lui reconnaissent aucune analogie ultrastructurale avec une cellule pancréatique endocrine.

LA CELLULE "type IV"

possède des grains ronds, très denses et de petite taille. Elle ne contient pas de microfilaments et n'est rencontrée que dans la muqueuse duodénale.

LA CELLULE ECL

présente en plus des granules déjà décrits avec leur halo clair, périphérique, d'autres grains contenant une substance finement granuleuse entourée d'une membrane dont elle n'est séparée que par un étroit espace clair. Ces cellules sont uniquement retrouvées au niveau du fundus.

LA CELLULE D-LIKE

identique à celle décrite par les autres auteurs se localise dans la muqueuse antrale, fundique et duodénale.

LA CELLULE G

est décrite par SASAGAWA et coll. (133) dans la partie profonde des glandes pyloriques. Ses grains de sécrétion ont un diamètre d'environ 200 mμ et leur contenu est de densité et de taille très variable.

Tous les types cellulaires présents dans la muqueuse antrale et duodénale présentent des microvillosités apicales qui pourraient jouer un rôle dans la perception des variations intraluminales du ph. Par contre, au niveau du fundus, KOBAYASHI et coll. (85), sur des prélèvements provenant de malades porteurs de gastrite atrophique, ont examiné 184 cellules endocrines qui ne présentent aucun contact avec la lumière glandulaire. Ils font par ailleurs, une étude quantitative et retrouvent 22 cellules EC, 26 cellules du type II, 29 du type III,

84 cellules ECL et 17 cellules D-like (six cellules n'ont pu être identifiées).

Une synthèse des résultats publiés par les différentes écoles est réalisée dans les tableaux suivants (II et III).

Nous devons ajouter aux études précédentes les travaux réalisés en France par LEFRANC et Coll. (93, 94, 95), et publiés au 56 ème Congrès de l'Association des Anatomistes à Nantes (4-8 Avril 1971). LEFRANC et TUSQUES ont alors présenté une revue générale des publications consacrées aux cellules endocrines des muqueuses digestives et les résultats de recherches personnelles portant sur la souris et le lapin.

- TABLEAU II -

ESTOMAC

WIESBADEN	EC	A	D	ECL	G
GENEVE (rat)	Type I 200 mμ Estomac SEROTONINE	Type II 500 à 700 mμ Estomac GLUCAGON ?	Type III 150 à 250 mμ Fundus +++ SECRETINE ?	Type IV 300 à 800 mμ Estomac antre +++ CATECHOLAMINES?	Type V 300 à 500 mμ Antre +++ GASTRINE
PAVIE (chat)	EC 240 mμ Fundus Antre (partie profonde des glandes) SEROTONINE	A-like 200 mμ Fundus ?	X 150 à 500 mμ Antre +++ Fundus ?	ECL 300 à 350 mμ Fundus ?	G 150 à 400 mμ Antre (2/3 inférieur des glandes) GASTRINE

LONDRES (homme)	EC 200 m Fundus Antre (partie profonde des glandes) SEROTONINE		D 150 à 400 m Antre Fundus ? ?	ECL Fundus^{+++} Antre ?	G < 200 m Antre (collet des glandes) GASTRINE	
NIIGATA (homme)	EC 300 à 400 mμ Fundus (pas de microvillosités) Antre SEROTONINE	III 80 à 150 mμ Antre Fundus ?	D-like 150 à 300 mμ Antre Fundus SECRETINE	ECL 250 à 350 mμ Fundus ?	G 200 mμ (partie profonde des glandes) GASTRINE	II 250 à 350 mμ Fundus ?

- TABLEAU III -

INTESTIN

WIESBADEN	EC	L	S		
GENEVE	Type I 200 mμ duodénum jéjunum iléon SEROTONINE			Type III 150 à 250 mμ duodénum jéjunum iléon SECRETINE	Type II (A-like) 500 à 700 mμ duodénum jéjunum iléon GLUCACON ?
PAVIE	EC > 240 mμ duodénum iléon SEROTONINE	L 350 à 400 mμ iléon CCK ?	S 200 mμ duodénum (1/2 des glandes) SECRETINE ?		

LONDRES	EC 400 mμ duodénum SEROTONINE	L (A-like) 400 mμ duodénum ENTEROGLUCAGON	S 100 à 150 mμ			
NIIGATA	EC 200 à 600 mμ duodénum SEROTONINE	II 250 à 400 mμ duodénum ?		D 300 à 400 mμ duodénum SECRETINE	III (A-like) 150 à 250 mμ duodénum ?	IV duodénum ?

DEUXIEME PARTIE

CHAPITRE I

MATERIEL ET METHODES

1°) TECHNIQUES DE PRELEVEMENTS

Nous avons pratiqué 20 prélèvements gastriques chez 16 sujets : 9 d'entre eux étaient exempts d'affection organique gastro-duodénale, alors que 7 présentaient un ulcère du bulbe.

Ces prélèvements ont été effectués :

- par aspiration section avec la sonde de DEBRAY : 4 cas.
- par prélèvement direct sous contrôle fibrogastroscopique : 11 cas.
- par biopsie chirurgicale au cours d'intervention pour vagotomie pyloroplastie : 5 cas.

La muqueuse de type fundique a été prélevée uniquement par aspiration section avec la sonde de DEBRAY, mais nous avons également utilisé dans ce travail plusieurs biopsies réalisées au cours d'une étude précédente portant sur l'ultrastructure de la cellule bordante chez l'homme, avant et après stimulation par la pentagastrine (12, 44).

Dans tous les autres cas (biopsies chirurgicales ou sous contrôle fibrogastroscopique), la muqueuse prélevée était de type antral.

2°) TECHNIQUE ULTRASTRUCTURALE

Les prélèvements ont été fixés une heure dans la glutaraldéhyde à 3 % à 4°C, placés ensuite dans le tampon SORENSEN, puis post-fixés à l'acide osmique à 2 % avec ultérieurement déshydratation dans des alcools de concentration croissante jusqu'à l'alcool absolu. L'inclusion a été faite dans l'épon selon la méthode de LUFT (101). Les coupes ont été effectuées à l'ultra-microtome de REICHERT O M U 2, puis après montage sur treillis elles ont été colorées à l'acétate d'uranyle et au citrate de plomb selon la méthode de REYNOLDS (129). Les prélèvements ont été examinés au microscope HITACHI HU 11 A sous une tension de 75 KV.

3°) METHODES DE STIMULATION

Dans six cas nous avons pratiqué, sous contrôle fibrogastroscopique, des prélèvements de muqueuse antrale après stimulation des cellules à gastrine :

- soit, le fibrogastroscope étant en place, par instillation au moyen d'un cathéter, de 30 cc d'éthanol à 30 %.
- soit en faisant absorber au sujet, immédiatement avant la gastroscopie, 60 cc d'une solution de glycine 0,4 M tamponnée à ph 5,6.

CHAPITRE II

RESULTATS

1°) DESCRIPTION ULTRASTRUCTURALE DES CELLULES ENDOCRINES DE LA MUQUEUSE GASTRIQUE

L'étude ultrastructurale que nous avons réalisée permet de distinguer sur des critères morphologiques cinq types différents de cellules endocrines au niveau de la muqueuse gastrique chez l'homme :

- La cellule EC
- La cellule ECL
- La cellule A
- La cellule D
- La cellule G

Nous avons adopté pour désigner ces cellules la nomenclature internationale proposée au symposium de WIESBADEN en 1969 (145).

1 - La cellule entérochromaffine (EC)

Au niveau de la muqueuse gastrique, les cellules entérochromaffines, théoriquement de forme pyramidale, prennent très souvent un aspect allongé ou aplati et paraissent repoussées vers l'extérieur des glandes par les cellules exocrines sus-jacentes. On les rencontre au niveau de toute la muqueuse gastrique mais leur proportion y est nettement plus faible qu'au niveau de la muqueuse duodéno-jéjunale. Elles se situent sur toute la hauteur du tube glandulaire avec cependant un maximum de fréquence à la partie profonde.

Leur noyau peut être de forme très variable mais, il est en général, arrondi ou ovalaire. Leur cytoplasme a une densité optique très faible et ceci devrait permettre de les repérer facilement sur les coupes semi-fines, mais en fait il s'agit là d'un caractère commun à toutes les cellules endocrines du tractus digestif. A l'intérieur du cytoplasme, nous retrouvons les structures cellulaires habituelles : mitochondries, lamelles ergastoplasmiques, ribosomes libres et structures lysosomiales. Les mitochondries, de

forme cylindrique, paraissent sur certains clichés étroitement tassées les unes contre les autres, principalement au pôle basal de la cellule. Les citernes ergastoplasmiques ne sont pas très abondantes, et se localisent surtout dans la région paranucléaire, présentant souvent des rapports topographiques étroits avec le système de Golgien. Les ribosomes libres sont par contre assez nombreux et disséminés dans tout le hyaloplasme. Les structures lysosomiales, en nombre variable selon la cellule étudiée, présentent les aspects classiques de figures pseudo-myéliniques, de vacuoles autophagiques, ou d'aires de dégradation cytoplasmique locale. Il faut noter, par ailleurs, la présence de quelques microfilaments, soit en plein cytoplasme, soit à la périphérie de la cellule. Les grains de sécrétion sont essentiellement localisés à la partie basale. Très fortement osmiophiles, ils présentent tous une membrane limitante parfaitement visible, qui est séparée du contenu très dense par un halo périphérique étroit et plus clair. Ces grains ont des formes variables, arrondis, en bâtonnets, réniformes ou piriformes, leur diamètre moyen pouvant varier de 150 à 200 mμ. L'appareil de Golgi, généralement situé dans la région paranucléaire, se présente sous la forme d'un système membranaire lisse, tantôt lamellaire, tantôt vésiculaire, tantôt vacuolaire. Les lamelles Golgiennes sont empilées les unes sur les autres, leur contenu est clair, parfois elles paraissent se dilater pour donner de grandes vacuoles, ou se fragmenter en petites vésicules. Celles-ci situées à la périphérie du système lamellaire sont de taille variable (15 à 50 mμ) ; leur densité étant intermédiaire entre celle du contenu des lamelles et celle des grains de sécrétion. Sur quelques coupes nous avons pu observer la présence d'une substance dense à l'intérieur des vacuoles Golgiennes. Ces images paraissent apporter la preuve du rôle important de l'appareil de Golgi dans la formation et la maturation des grains de sécrétion. De plus, les rapports topographiques étroits qui existent entre les citernes ergastoplasmiques et le système Golgien, plaident en faveur du passage du produit de sécrétion de l'une à l'autre de ces structures.

Photo 1. — Cellule enterochromaffine (EC) et cellule de type D (D) situées au milieu de cellules mucipares (M). Prélèvement effectué au niveau de la région antrale × 7 000.

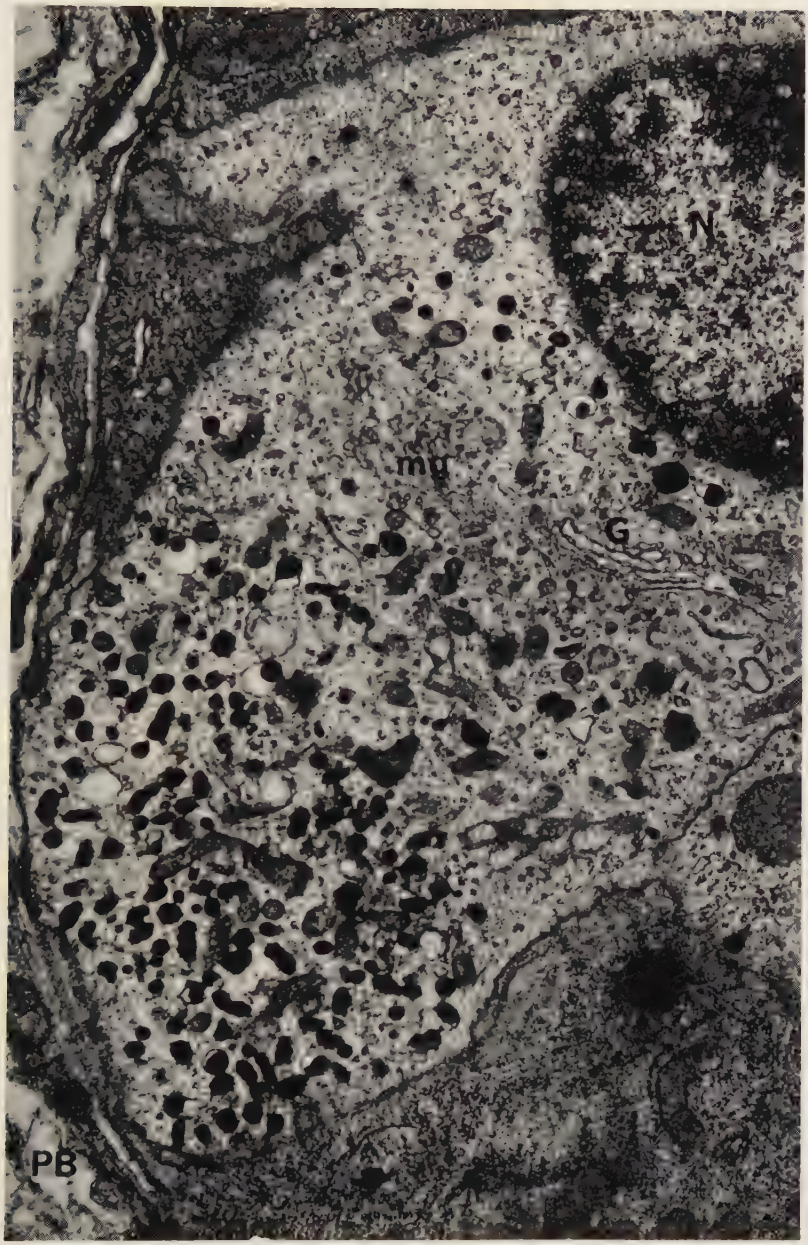

Photo 2. — Cellule entérochromaffine. Noter le polymorphisme et l'osmiophilie des grains de sécrétion. Il existe ici une hypertrophie du complexe Golgien (G) avec abondance de microgranules (mg). M : mitochondries - PB : pôle basal - N : noyau × 17 000

Bien que certains auteurs (47, 159) aient rapporté la présence obligatoire de microvillosités au niveau du pôle apical des cellules entérochromaffines nous devons signaler n'en avoir jamais observé. Les cellules sont toujours profondément enfoncées dans la muqueuse, en contact étroit avec la membrane basale et ne paraissant pas déboucher dans la lumière glandulaire.

2 - La cellule "enterochromaffin-like" (ECL)

Il s'agit ici d'un type cellulaire particulier identifié uniquement sur les données ultrastructurales et par conséquent tout à fait différent du "système enterochromaffin-like" décrit par HAKANSON (56). Sa localisation préférentielle paraît être la région fundique mais la cellule ECL se retrouve également au niveau de la muqueuse antrale. Elle présente, sur l'axe glandulaire, la même topographie que la cellule EC dont elle se distingue uniquement par la morphologie des grains de sécrétion qu'elle contient. Ceux-ci ont une structure très polymorphe, leur diamètre varie de 200 à 600 mμ, leur membrane limitante, bien visible, est séparée du contenu par un espace clair parfois très important. Ce contenu est tantôt très homogène et de densité variable, tantôt il est fragmenté en petites mottes irrégulièrement réparties, tantôt enfin il apparaît granuleux formé de quelques dizaines de microgranules punctiformes faiblement osmiophiles. Nous n'avons jamais observé une configuration pouvant faire penser à l'existence de formations cristallines, ni de contact de la cellule ECL avec la lumière glandulaire, aussi ne pouvons nous pas dire si son pôle apical possède ou non des microvillosités.

3 - La cellule G

Ce type cellulaire se caractérise non seulement par son aspect ultrastructural, mais aussi par sa localisation préférentielle, sinon exclusive, chez l'homme, au niveau de la région antropylorique où nous l'avons retrouvé avec un maximum de fréquence au tiers moyen du tube glandulaire.

De forme pyramidale, la cellule G, encadrée par des cellules mucipares, présente un noyau arrondi ou ova-

laire. Elle s'étend depuis la membrane basale jusqu'à la lumière glandulaire où elle "débouche" par un pôle apical présentant plusieurs microvillosités. Celles-ci contiennent des microfilaments qui s'enfoncent profondément dans le cytoplasme, mais elles diffèrent cependant, des microvillosités des cellules mucipares voisines par l'absence de "glycocallix". L'appareil de cohésion permettant le maintien de la cellule G dans l'architecture glandulaire est représenté, à la partie apicale, par des desmosomes nettement visibles, au niveau du corps et de la base cellulaire, par des invaginations de la membrane plasmique qui forme des replis dans lesquels viennent s'intriquer les membranes des cellules voisines.

Les grains de sécrétion sont principalement situés dans la région basale, mais peuvent occuper parfois les deux tiers de la surface cellulaire, respectant alors la partie apicale, qui contient les filaments des microvillosités, quelques sacs ergastoplasmiques et des ribosomes libres. En général, arrondis ou ovalaires, ces grains sont limités par une membrane lisse et leur diamètre varie de 300 à 500 mμ. Leur contenu présente une densité très variable. Le plus souvent, ils apparaissent comme remplis partiellement d'une substance floconneuse qui forme un centre opaque et qui est souvent séparée de la membrane par un halo clair périphérique. Parfois, certains se présentent comme optiquement vides ou au contraire très osmiophiles, rappelant alors les grains de sécrétion des cellules A. Nous discuterons plus loin ce polymorphisme qui pourrait être en rapport avec différents stades de l'activité fonctionelle de la cellule.

Le complexe Golgien et les lamelles ergastoplasmiques sont généralement situés dans les parties latéro et sus-nucléaires. L'ergastoplasme se présente sous forme de citernes allongées, disposées parallèlement les unes aux autres et présentant un contenu beaucoup plus dense que le cytoplasme. A proximité du complexe de Golgien il n'est pas rare d'observer des images

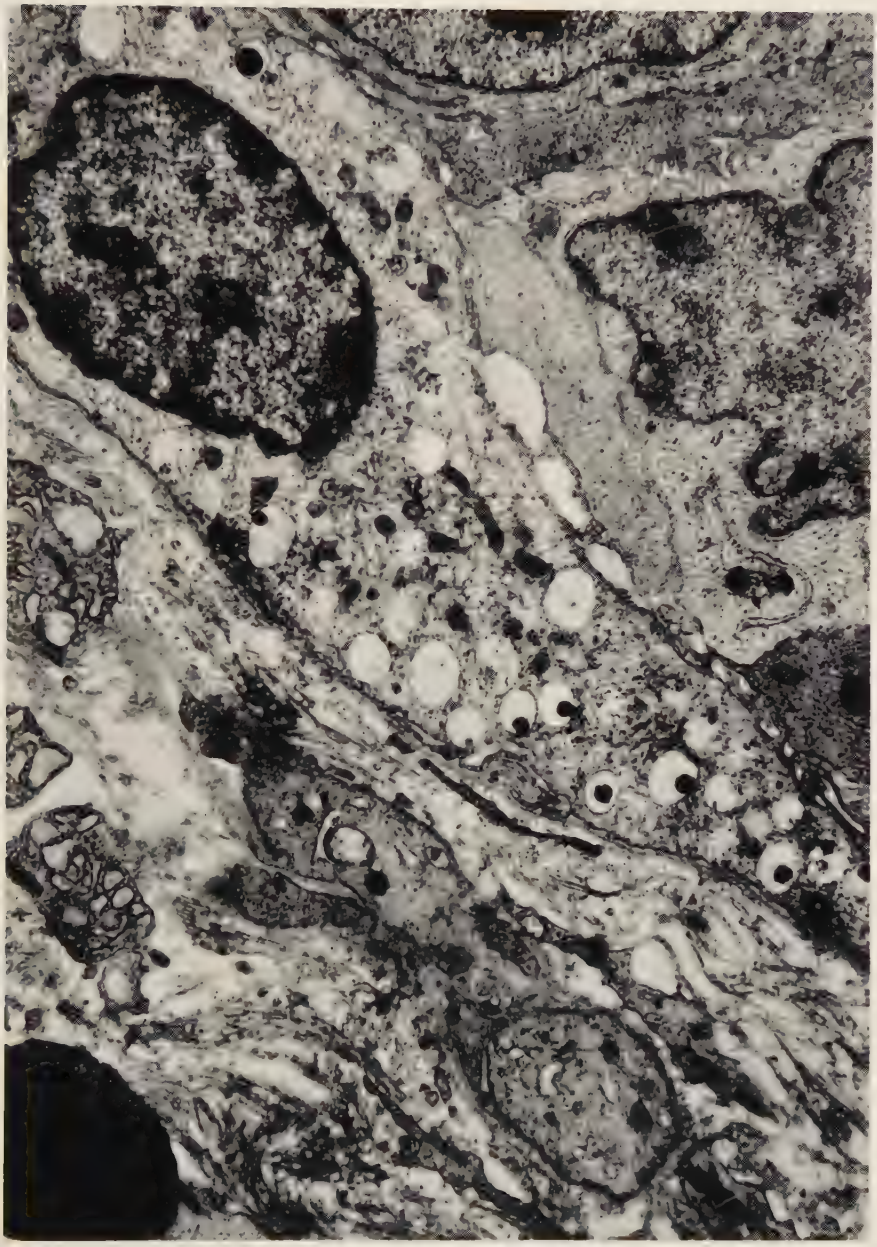

Photo 3. — Cellule E.C.L. Les grains de sécrétion sont de grande taille et leur contenu dense et souvent excentrique est séparé de la membrane limitante par un large espace clair × 15 000

de dégranulation des sacs cytoplasmiques qui paraissent alors se fragmenter en petits granules. L'appareil de Golgi se compose schématiquement de lamelles à membrane lisse, empilées les unes sur les autres, paraissant ainsi à leur extrémité se scinder en micro-granules de densité moyenne.

Le cytoplasme cellulaire est extrêmement clair et contient, par ailleurs, des mitochondries rondes, ovalaires ou allongées dont les crêtes internes sont disposées de façon grossièrement parallèle dans une matrice dense, des structures lysosomiales dont le nombre et la forme varient selon l'état physiologique de la cellule, des ribosomes libres et des microfilaments parfois nettement visibles à la périphérie de la surface nucléaire ou le long de ses faces latérales, parfois disposés au milieu des grains de sécrétion.

4 - La cellule A

Ce type cellulaire se localise principalement au niveau de la muqueuse fundique dans la région des glandes au même niveau que les cellules pariétales. Nous n'avons jamais rencontré cette cellule en contact avec la lumière glandulaire. De forme généralement arrondie, elle peut paraître parfois incluse dans la partie basale d'une cellule pariétale. Son noyau rond ou ovalaire contraste par sa densité avec un cytoplasme nettement plus clair. En fait, elle s'individualise par rapport aux types cellulaires précédents, par la morphologie de ses grains de sécrétion et par la présence de très nombreux microfilaments intracytoplasmiques. Les granules, denses, de forme arrondie, ont un diamètre moyen d'environ 150 mμ et leur contenu est séparé de la membrane limitante par un halo clair périphérique en général étroit. Les microfilaments sont le plus souvent situés dans les zone juxta-nucléaires, mais peuvent également être rencontrés dans tout le reste de la cellule. Ils sont souvent groupés en faisceaux présentant une direction déterminée.

Les mitochondries généralement cylindriques et très allongées, ont une matrice dense. Le complexe Golgien,

bien développé, présente des composantes granulaires et vacuolaires, avec souvent des aspects évoquant sa participation dans la formation des grains de sécrétion. Ainsi il n'est pas rare de constater que la dilatation des lamelles Golgiennes conduit à l'apparition d'une grande vacuole contenant une petite quantité de substance opaque fortement osmiophile. Les citernes ergastoplasmiques, souvent situées à proximité, ne sont, en général, pas très abondantes.

Cette cellule ressemble de façon extrêmement frappante à la cellule endocrine A du pancréas, ce qui explique la dénomination qui lui a été donnée.

5 - La cellule D

Comme pour le type cellulaire précédent l'appellation de cette cellule provient de sa ressemblance ultrastructurale avec un des types cellulaires du pancréas endocrine : la cellule D.

Au niveau de l'estomac, la cellule D se rencontre dans la portion glandulaire de la muqueuse antrale et fundique. Elle contient des grains de sécrétion, de forme généralement arrondie, localisés à la partie basale de la cellule et dont le contenu est de densité moyenne. Ces grains sont limités par une membrane ayant un aspect finement dentelé, leur diamètre moyen est d'environ 300 mμ. Comme dans le type cellulaire précédent le système Golgien est facilement reconnaissable et les cavités ergastoplasmiques sont assez rares. Il existe également des microfilaments mais en moins grand nombre qu'au niveau de la cellule A. La partie sus-nucléaire est généralement dépourvue de grains de sécrétion. Le pôle apical de cette cellule atteint parfois la lumière glandulaire et y "débouche" alors par des microvillosités.

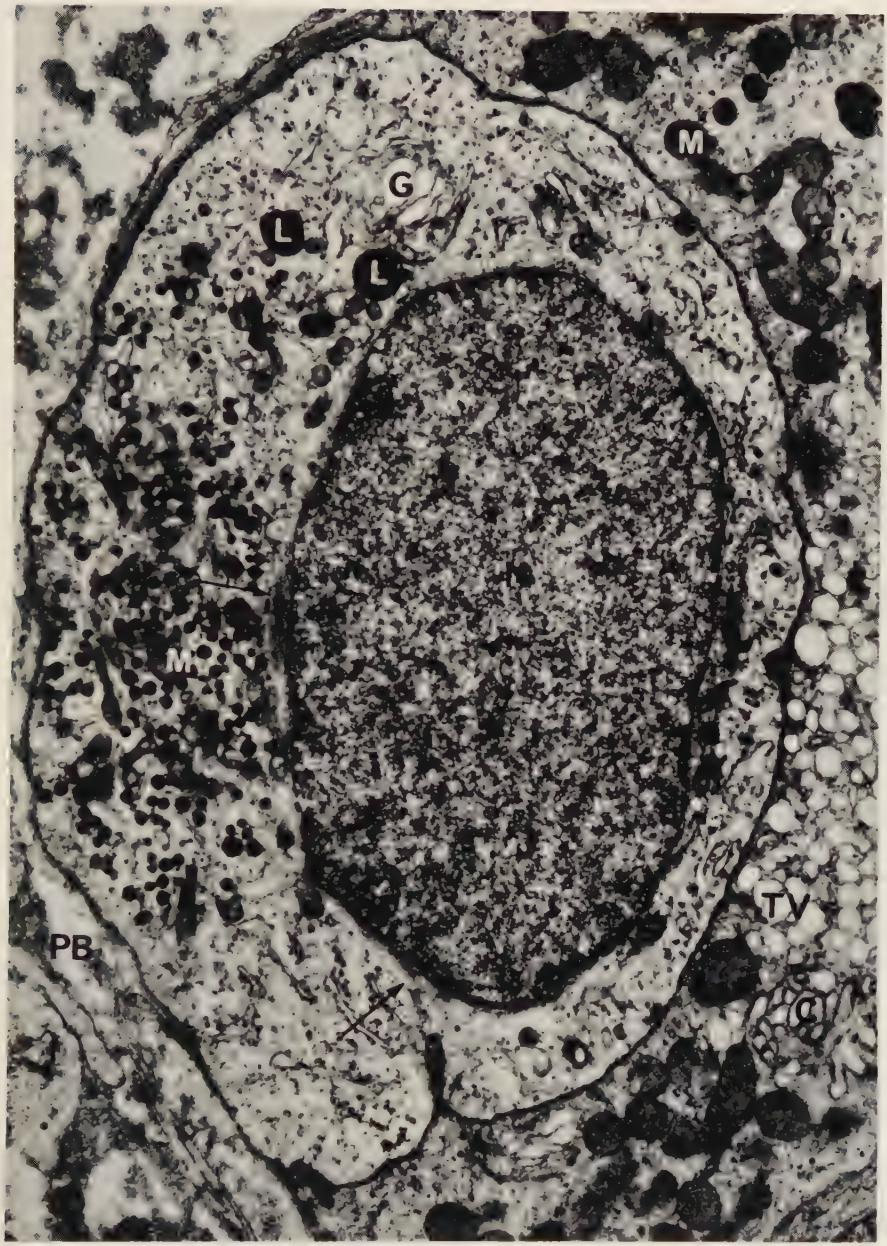

Photo 4. — Cellule A encastrée dans une cellule bordante dont on distingue nettement les mitochondries (M), les canalicules (C) et les tubulovésicules (TV). La cellule endocrine présente de nombreux grains de sécrétion au niveau de son pôle basal (PB). Il existe une dilatation importante des citernes golgiennes (G). Les flèches désignent les microfilaments périnucléaires.
L : structures lysosomiales - N : noyau × 12 000.

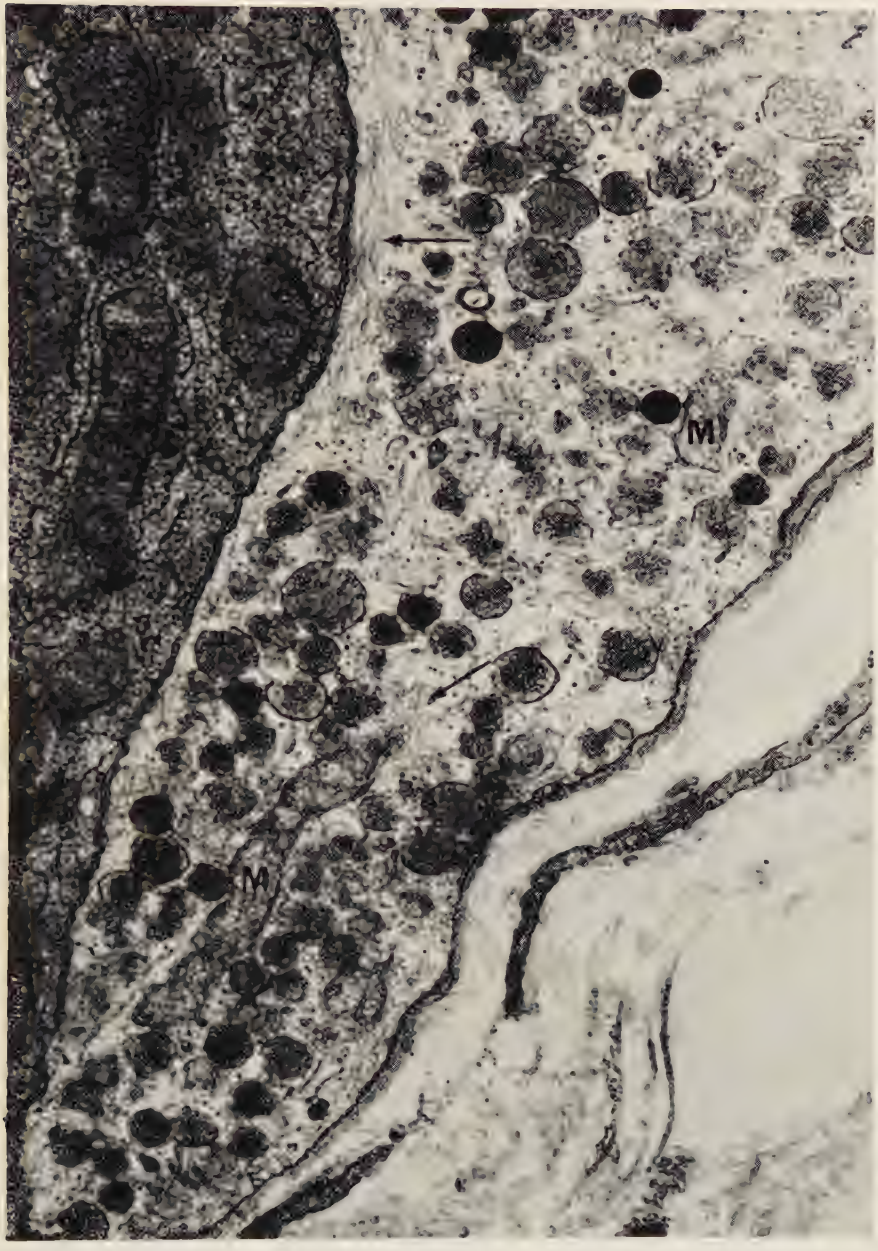

Photo 5. — Cellule D a un fort grandissement. Noter la morphologie particulière des grains de secrétion et l'existence de nombreux filaments intracytoplasmiques (flèches).
M : mitochondries × 50 000.

2°) *ETUDE PARTICULIERE DE LA CELLULE G AVANT ET APRES STIMULATION*

Dans un des paragraphes précédents nous avons donné une description générale de la cellule G en signalant la morphologie et la densité extrêmement variable des grains de sécrétion.

• Sur les prélèvements de muqueuse non stimulée (biopsies per-opératoires ou sous contrôle fibrogastroscopique avant éthanol ou glycine) ont peut distinguer schématiquement trois formes cellulaires.

LA CELLULE G A GRAINS SOMBRES

Les grains sont arrondis ou ovalaires et contiennent un matériel souvent très dense mais n'occupant pas obligatoirement la totalité du grain. Le diamètre moyen est d'environ 300 mμ et le hyaloplasme cellulaire présente une densité assez faible.

LA CELLULE G A GRAINS CLAIRS

Les grains sont toujours arrondis ou ovalaires mais également aplatis ou reniformes. Ils apparaissent optiquement vides, ou bien ils contiennent une substance fibrillaire peu abondante et de très faible densité. Par contre le hyaloplasme est nettement plus dense que celui de la cellule à grains sombres.

LA CELLULE G "INTERMEDIAIRE"

Cette cellule contient à la fois des grains sombres et petits et des grains clairs et plus volumineux.

• Sur les prélèvements de muqueuse stimulée nous n'avons pas constaté de changement frappant dans la morphologie de la cellule G quelque soit le mode de stimulation. Cependant il faut noter l'absence de toute dégranulation cellulaire, fût-elle partielle et, de toute image franche évoquant un processus d'émiocytose.

Sur certaines grilles, la proportion des cellules à grains clairs paraît avoir nettement augmentée par rapport aux prélèvements faits avant stimulation. Cette modification ne se retrouve malheureusement pas de façon constante

et le phénomène ne peut donc pas être considéré comme significatif sur l'ensemble des prélèvements.

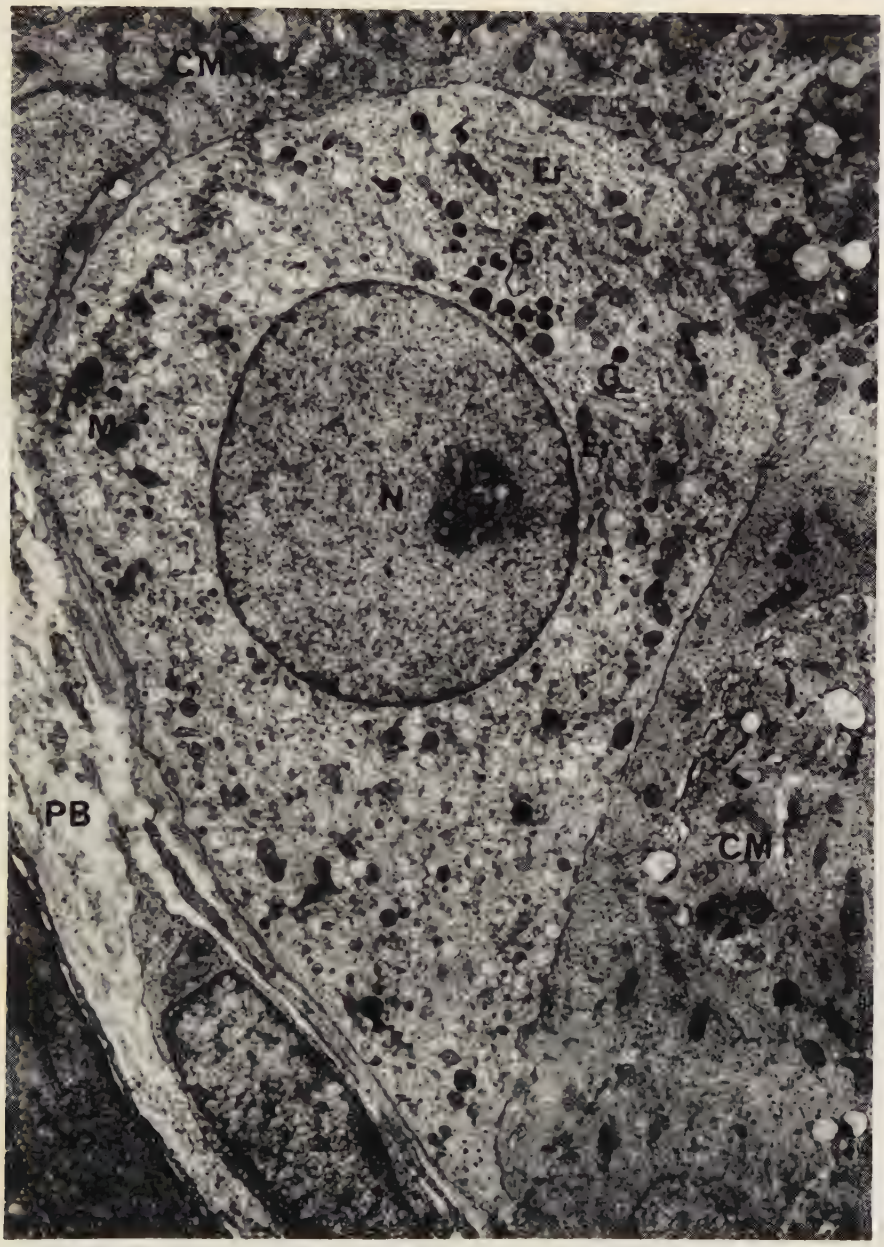

Photo 6. — Cellule G. La coupe oblique ne permet pas de distinguer la partie apicale. Noter le polymorphisme de densité des grains de sécrétion. La partie sus-nucléaire est occupée par l'appareil de Golgi (G) et des lamelles ergastoplasmiques (Er). Les grains denses para-golgiens peuvent être considérés comme des structures lysosomiales.

CM : cellules mucipares - PB : pôle basal - M : mitochondries - N : noyau × 7 000.

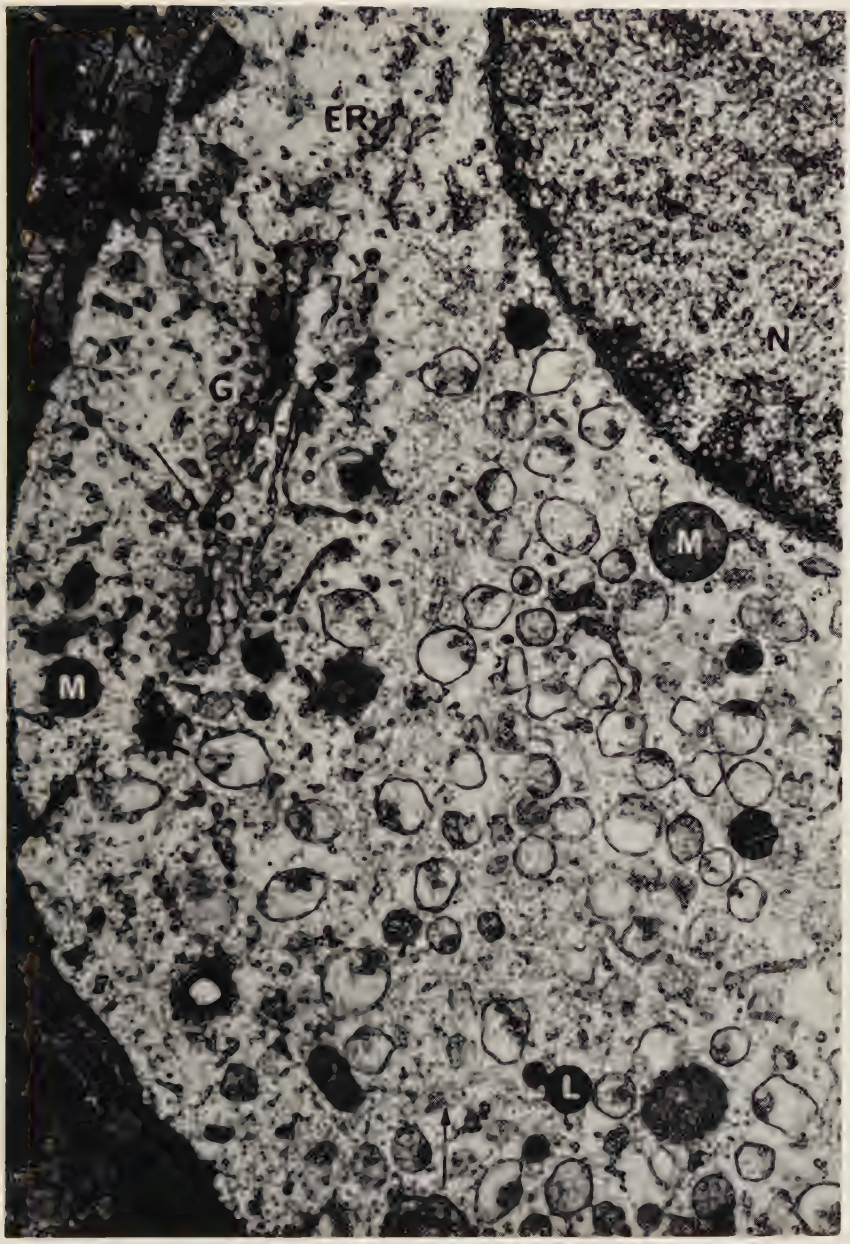

Photo 7. — Appareil de Golgi (G) et grains de sécrétion d'une cellule G. La flèche oblique désigne une dilatation d'un sac golgien contenant une substance dense. La flèche verticale indique un trousseau de microfilaments intracytoplasmiques.
ER : ergastoplasme - L : structures lysosomiales - M : mitochondries - N : noyau × 25 000.

Photo 8. — Pôle apical d'une cellule G débouchant dans la lumière glandulaire (L). Noter la structure des microvillosités (MV), l'existence de microfilaments intracytoplasmiques (flèche) et la présence d'un desmosome (D).
M : mitochondries × 60 000.

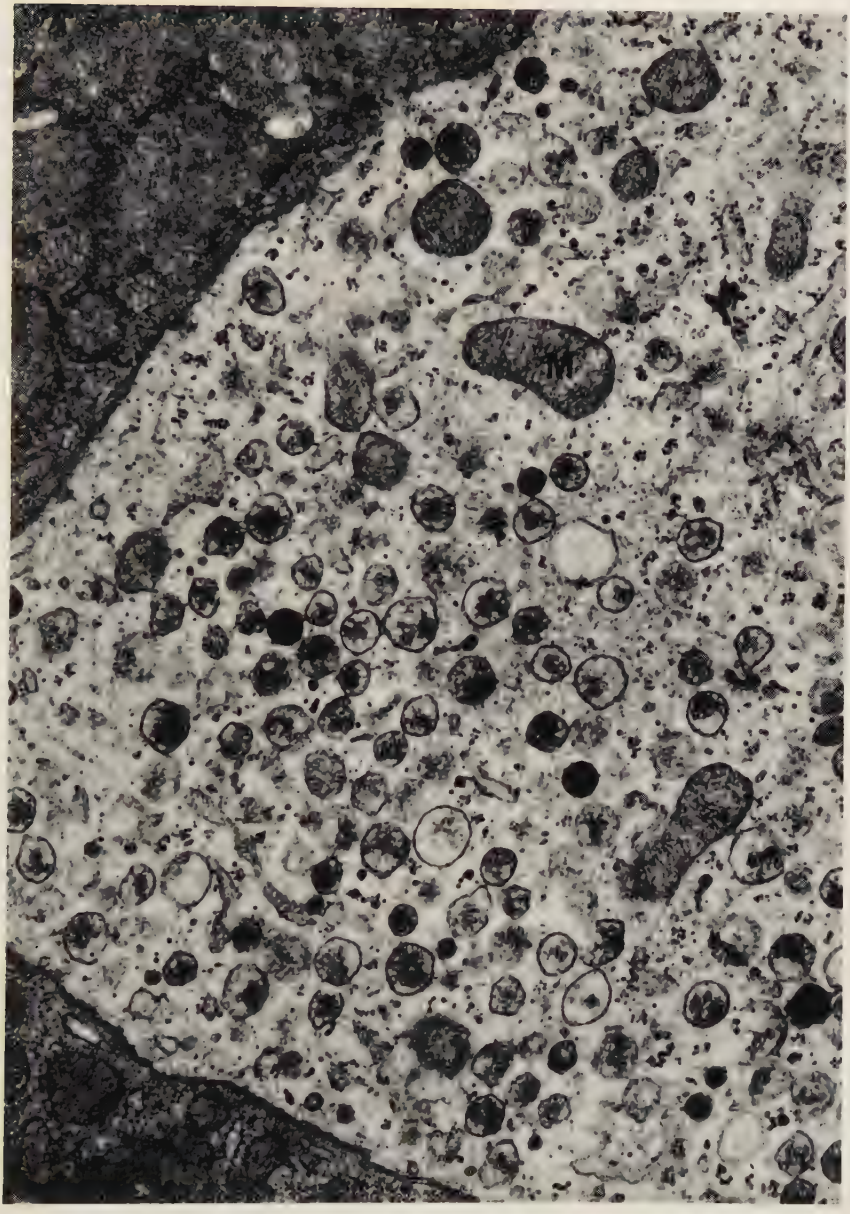

Photo 9. — Cellule G. Les grains de sécrétion ont, dans l'ensemble, un contenu dense.
M : mitochondries × 44 000.

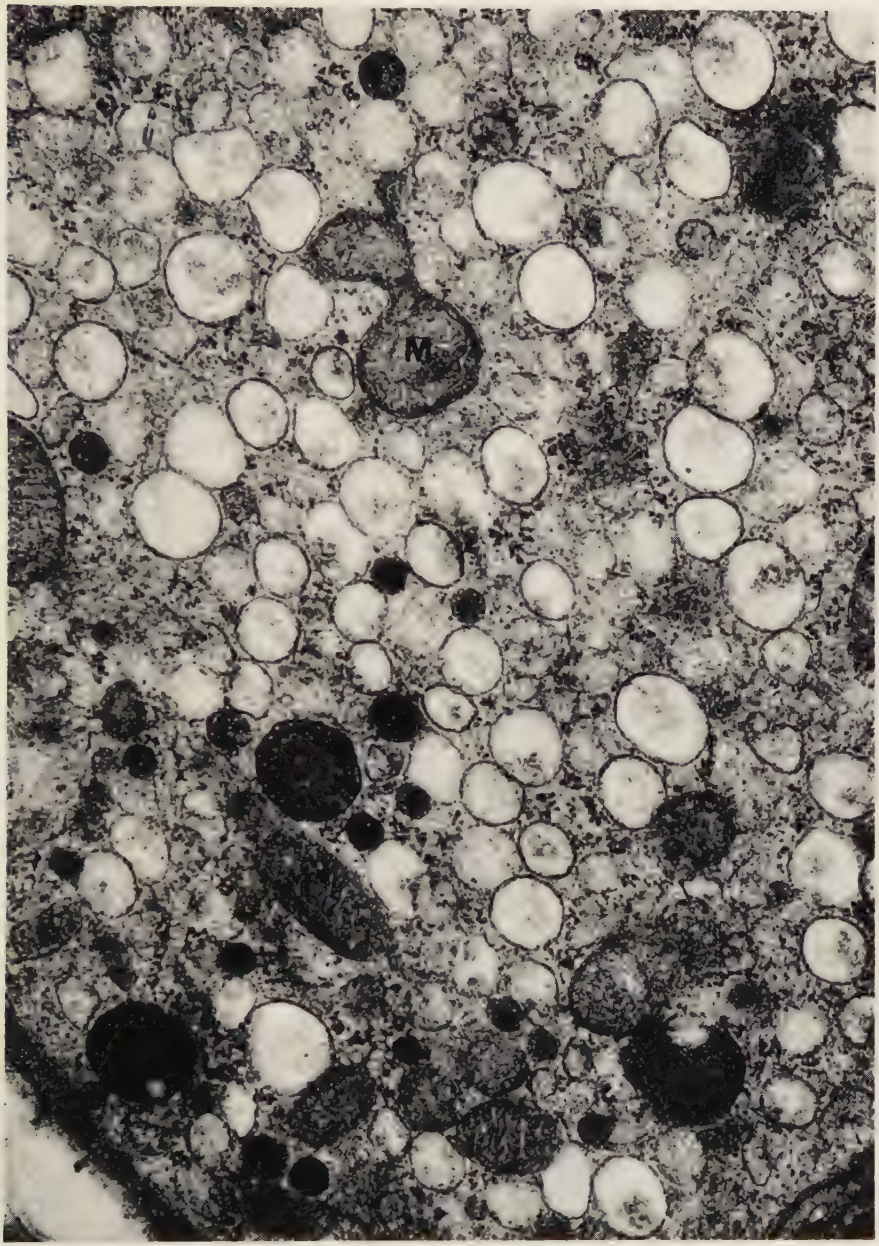

Photo 10. — Cellule G. Les grains de sécrétion ont, dans l'ensemble, un contenu clair, parfois optiquement vide.
M : mitochondries × 57 000.

CHAPITRE III

COMMENTAIRES

Nous nous proposons de comparer tout d'abord l'ensemble de nos résultats avec les données de la littérature et ceci nous amènera à souligner l'intérêt de l'étude ultrastructurale pour la discrimination précise des cellules endocrines et l'importance que peuvent avoir, dans la sécrétion, certains organites cellulaires, tels que les microfilaments et les microvillosités.

Ensuite nous essaierons de préciser la fonction des différents types cellulaires et il nous faudra bien reconnaître que les critères apportés par l'étude ultrastructurale classique pour cette identification n'ont que rarement une valeur absolue.

Enfin nous envisagerons en détail le problème posé par la morphologie fonctionnelle de la cellule G et par le mécanisme de la sécrétion de la gastrine au niveau cellulaire.

1°) REFLEXIONS SUR LES DONNEES MORPHOLOGIQUES

● L'étude ultrastructurale nous a permis d'identifier, sur des critères morphologiques, cinq types cellulaires au niveau de la muqueuse gastrique chez l'homme. Nos résultats sont en général en accord avec la classification adoptée au symposium international de WIESBADEN (145) mais nous tenons à souligner certaines différences dans nos constatations en particulier avec les travaux de PEARSE et coll. (120) et des auteurs japonais (84, 85, 133).

En effet, PEARSE ne signale pas au niveau de la muqueuse gastrique de l'homme la présence de cellule A. Ce fait nous paraît très étonnant, étant donné l'importance de ce type cellulaire dans la muqueuse fundique et la facilité avec laquelle on peut l'identifier sur le plan ultrastructural. SASAGAWA et coll. (133) décrivent par contre l'existence, non pas de cinq mais de six types cellu-

laires dans la muqueuse gastrique de l'homme, dont deux (les types II et III) ne paraissent pas correspondre, pour ces auteurs, à une cellule définie par la nomenclature de WIESBADEN. Toutefois lorsque l'on étudie attentivement les documents photographiques publiés dans leurs articles, on est frappé par la ressemblance du type III avec la cellule A-like et par les différences minimes qui permettent à ces auteurs de distinguer les cellules de type II et III. Ne pourrait-il pas s'agir de la même cellule à des stades de maturation ou de sécrétion différents ? Tout récemment nous avons pris connaissance des travaux de NABEYAMA et coll. (113) qui proposent une nouvelle classification des cellules endocrines de la muqueuse antrale chez l'homme. Ces auteurs distinguent sept types cellulaires dont quatre seulement peuvent être comparés aux cellules de la classification de FORSSMANN et coll. (47). Ce travail purement descriptif n'apporte aucune donnée nouvelle sur le plan de la fonction et de l'identification des cellules.

Il parait donc très difficile actuellement de réaliser une classification générale adoptée par l'ensemble des auteurs. La multiplicité des différents types cellulaires, que proposent certaines écoles, peut s'expliquer par des difficultés de fixation. Nous avons, en effet, constaté que la même cellule peut prendre des aspects très différents si la technique de fixation est imparfaite. Ceci doit faire souligner la nécessité d'une technique sûre, moyennant quoi les résultats de l'étude ultrastructurale peuvent être pris en considération. Cet impératif n'enlève aucune valeur aux résultats apportés par la microscopie électronique qui a permis de mettre en évidence, au niveau de la muqueuse digestive, différents types de cellules endocrines que la microscopie optique ne permettait pas d'identifier.

Par contre il faut reconnaître les limites beaucoup plus étroites de l'observation ultrastructurale pour attribuer à chaque type cellulaire une topographie précise. La plupart des travaux s'accompagnent d'études histochimiques associées ou non à des techni-

ques d'immunofluorescence. Pour notre part c'est avant tout l'étude corrélative des coupes semifines en microscopie photonique et des coupes ultrafines en microscopie électronique qui nous a donné des renseignements sur la topographie des cellules endocrines le long de l'axe glandulaire. Nos résultats correspondent pratiquement avec les données topographiques déjà publiées. Toutefois, en ce qui concerne les cellules G, SASAGAWA et coll.(133), les situent avec un maximum de fréquence au niveau du tiers inférieur des glandes pyloriques alors que nous les retrouvons principalement au tiers moyen.

● La présence de microfilaments et de microvillosités est souvent signalée par les auteurs, mais leur signification n'est pas encore déterminée de façon précise. Ces deux structures se retrouvent en effet très fréquemment au niveau de certaines cellules endocrines. Ainsi nous avons observé des microvillosités au pôle apical des cellules G et D, mais cette précision n'est nullement restrictive. Nous ne pouvons, en effet, affirmer l'absence de microvillosités au niveau des autres types cellulaires car elles sont souvent très difficiles à visualiser, étant donné l'orientation parfois imparfaite de la coupe.

Ces microvillosités ont été pour la première fois décrites par LUSE et LACY en 1960 (102) au niveau des cellules endocrines de la muqueuse pylorique chez l'homme et chez le chat. Ces auteurs ont également retrouvé ces processus apicaux sur des cellules argentaffines étudiées sur des prélèvements de tumeurs carcinoïdes. ITO et WINCHESTER (76), quelques années plus tard, ont observé ces mêmes microvillosités apicales au niveau des "cellules à granulations basales" de la muqueuse gastrique de la chauve-souris, mais estiment cependant qu'il est plus raisonnable de penser que la plus part des cellules argentaffines ne sont pas en contact avec la lumière glandulaire. Par la suite de nombreux auteurs ont signalé à plusieurs reprises cette protusion apicale de microvillosités et les rattachent à certains

types cellulaires. Pour FORSSMANN et coll.(47) il s'agit des cellules EC et G, pour SOLCIA et coll.(145) tous les types de cellules endocrines peuvent atteindre la lumière glandulaire excepté la cellule ECL. Les auteurs japonais (85) soulignent la présence de microvillosités au niveau de toutes les cellules endocrines de la muqueuse antrale chez l'homme, alors qu'ils n'ont jamais observé de telles structures au niveau du fundus. Ces résultats les amènent d'ailleurs à diviser les cellules endocrines du tube digestif en deux types : "type ouvert" et "type fermé", la répartition topographique de ces deux classes cellulaires leur paraissant différente selon l'espèce examinée. Ainsi, il existe des cellules de type ouvert au niveau du fundus du chien [KOBAYASHI 1971 (85)] alors que CAPELIA et coll.(10) signalent qu'au niveau de la muqueuse fundique du lapin aucune cellule endocrine n'est en contact avec la lumière glandulaire. De telles affirmations nous paraissent cependant un peu imprudentes, étant donné la difficulté d'obtenir sur une coupe l'ensemble de l'axe apico-basal des cellules endocrines. Ceci est expliqué, en partie, par la diversité de forme de ces dernières, ainsi que l'ont démontré LEFRANC et coll.(93).

La fonction des microvillosités apicales mérite d'être discutée. Nous pensons avec KOBAYASHI et coll.(85) qu'elles jouent un rôle majeur dans la perception d'un stimulus. En effet, la sécrétion de gastrine et de sécrétine dépend, entre autres, d'un facteur intraluminal représenté essentiellement mais non exclusivement par le ph. Ainsi, une acidité du contenu gastrique provoque l'inhibition de la sécrétion de gastrine alors qu'à l'oppposé, un ph-acide entraîne au niveau du duodénum la libération de sécrétine. A côté de ces données physiologiques classiques, il faut souligner que nous n'avons jamais pu constater sur le plan ultrastructural la présence de synapses ou de fibres nerveuses aboutissant à proximité des cellules endocrines. Ces faits signalés également par SOLCIA et coll.(145) et KOBAYASHI et

coll.(84) rendent donc très vraisemblable l'hypothèse selon laquelle les microvillosités apicales constituent un véritable récepteur sensoriel et jouent ainsi un rôle important dans la régulation de la sécrétion endocrine.

L'existence de microfilaments nous paraît également remarquable et digne de discussion. Il ne s'agit pas d'un caractère exceptionnel et spécifique, propre uniquement aux cellules endocrines de la muqueuse digestive. La présence de formations microtubulaires a été récemment signalée dans le cytoplasme de différents types cellulaires chez les mammifères, par SANDBORN et coll.(132) et l'utilisation de la glutaraldéhyde rend d'ailleurs leur visualisation plus facile qu'après fixation dans l'acide osmique. Pour nous en tenir au pancréas, leur présence au niveau de la cellule β a été signalée par différents auteurs en particulier MUNGER et coll.(112),puis BENCOSME et MARTINEZ -PALOMO (3) qui ont décrit la présence de microfilaments ayant un diamètre d'environ 70 Å, localisés en grande abondance au niveau de la surface nucléaire. De telles structures ont également été signalées par ORCI et coll·(117) dans le cytoplasme de la cellule A du pancréas, mais jusqu'à présent peu d'auteurs se sont penchés sur leur véritable fonction. Toutefois pour ESTERHUIZEN et HOWELL (40), les microtubules et les microfilaments pourraient jouer un rôle dans la polarisation et la disposition linéaire que prennent les grains de sécrétion de la cellule A stimulée par l'excitation du sympathique. Une hypothèse également intéressante peut être tirée du travail de MALAISSE et coll·(104) publié lors du dernier symposium du Club Européen du pancréas. Pour cet auteur la sécrétion d'insuline induite par le glucose peut être expliquée de la façon suivante : le glucose métabolisé par la cellule stimulerait l'entrée de l'ion Ca^{++}, qui, à son tour, déclencherait l'excrétion des grains d'insuline en provoquant la contraction du système des microtubules et des microfilaments intracellulaires. Ainsi ces derniers joueraient un rôle fondamental dans la migration à l'intérieur de la cellule des grains de sécrétion et dans le processus d'émiocytose. Cette hypothèse, construite sur l'analogie avec

la contraction musculaire et également proposée par LACY (90) paraît extrêmement séduisante et mérite d'être envisagée pour certaines cellules endocrines du tube digestif, en particulier pour celles qui sont très riches en microfilaments, comme les cellules A et D, plus accessoirement peut-être pour la cellule G.

2°) *ESSAI D'IDENTIFICATION DES CELLULES ENDOCRINES - DETERMINATION DE LEUR FONCTION : HYPOTHESES ET REALITES -*

La détermination de la fonction des cellules endocrines mises en évidence, au niveau de la muqueuse digestive par la microscopie électronique a conduit les auteurs à proposer différentes méthodes. Comme le dit très justement ZEITOUN (167) "des efforts d'imagination et de patience ont été indispensables pour faire sortir la microscopie électronique de l'isolement où les travaux seulement descriptifs risquaient de la confiner."

. Certains auteurs ont essayé d'identifier les cellules endocrines du tube digestif en se basant sur leur répartition et en la comparant aux résultats fournis par la détermination de la concentration hormonale aux niveaux correspondants. Cette méthode est d'autant plus efficace et fructueuse que l'hormone a été bien étudiée par des méthodes biochimiques et physiologiques.

. D'autres auteurs se sont basés sur des analogies ultrastructurales pour assimiler certaines cellules endocrines du tube digestif à des types cellulaires du pancréas endocrine ayant des grains de sécrétion identiques. Il faut admettre alors qu'à chaque hormone correspond une morphologie donnée des granules. Ceci, en fait, ne repose sur aucune certitude et cette méthode peut conduire à des hypothèses certainement intéressantes mais non obligatoirement à la réalité. Il en est de même des analogies morphologiques entre les cellules normales et les cellules

tumorales du syndrome de ZOLLINGER-ELLISON, par exemple, ou des carcinoïdes. La présence fréquente de plusieurs hormones dans les tumeurs endocrines et le caractère plus ou moins différencié des cellules néoplasiques ne permettent de donner aux critères morphologiques qu'une valeur indicative.

. Beaucoup plus intéressante paraît être l'identification par immunofluorescence d'une cellule endocrine, suivie d'une étude corrélative ultrastructurale. L'identification de la cellule à gastrine est à cet égard exemplaire.

Les diverses méthodes étant présentées, nous allons successivement envisager pour chaque cellule le problème de son identification et de son rôle.

a) - La cellule EC -

Ce type cellulaire, caractérisé sur le plan ultrastructural par ses grains de sécrétion très osmiophiles, de taille variable et de forme polymorphe sécrète la sérotonine. Cette affirmation repose sur des arguments histochimiques, topographiques et pathologiques.

- Du point de vue histochimique, cette cellule est individualisée depuis longtemps par ses propriétés chromaffine et argentaffine. En 1937, VIALLI et ERSPAMER (160) appelèrent le produit contenu dans les grains de sécrétion "enteramine". Après avoir extrait la substance de la muqueuse digestive, ERSPAMER et ASERO (37) identifient l'enteramine à la 5-Hydroxytryptamine en se basant sur des propriétés chromatographiques et des effets pharmacologiques. Par la suite, d'autres auteurs (2,75,119) ont montré par des méthodes de coloration histochimique ou par des techniques de fluorescence que les cellules entérochromaffines contenaient la 5-HT.

- Récemment, par des techniques autoradiographiques en haute résolution, PERRELET et coll.(122) ont dé-

montré que la cellule "EC" incorpore le 5-hydroxytryptophane tritié. Ces résultats observés au niveau de la muqueuse pylorique du rat sont donc nettement en faveur de l'hypothèse selon laquelle la cellule EC participe activement au métabolisme de la sérotonine.

- Des études corrélatives en microscopie électronique et en microscopie photonique ont permis à LUSE et LACY (102), PEARSE et coll·(120) et VASSALLO et coll·(159) d'identifier le type cellulaire EC aux cellules entérochromaffines. Il existe par ailleurs, une stricte superposition entre la localisation de 5-HT et la topographie des cellules EC dans la muqueuse digestive (41,78,82,128). Comme nous l'avons signalé au cours de la première partie de ce travail, cette distribution est très variable selon les espèces considérées. Chez l'homme, au niveau de l'estomac les cellules à sérotonine se situent principalement dans les couches profondes des glandes de la muqueuse antrale.

- Sur le plan pathologique, il est généralement admis que les cellules EC donnent naissance aux tumeurs carcinoïdes de l'intestin. En effet, la 5-HT a été extraite de ce tissu tumoral (96) et les cellules qui le constituent ont les mêmes propriétés tinctoriales et les mêmes caractères ultrastructuraux [BLACK et HAFFNER 1968 (5)]. Cependant tous les symptômes cliniques du syndrome carcinoïde ne peuvent être expliqués par la seule sécrétion de sérotonine [LEVINE et SJOERDSMA 1962 (98)]. Or, des polypeptides vasoactifs (bradykinine et des enzymes proteolytiques (Kallikreine) ont été mis en évidence dans le tissu tumoral ainsi que dans le sang du malade [OATES et coll 1964 (115)]. Et il est très possible que les cellules EC normales sécrétent également ces produits [SAID et MUTT 1970 (131)].

b) - La cellule ECL -

L'individualisation de ce type cellulaire repose sur des caractères ultrastructuraux et une localisation presque exclusive au niveau de la muqueuse fundique. De

nombreuses hypothèses ont été émises quant à la fonction sécrétoire de cette cellule. Aucune ne peut être actuellement reconnue avec certitude.

- Sur le plan ultrastructural, elle présente de grandes analogies avec les cellules du système sympathique. En effet, leurs grains de sécrétion sont très semblables avec un corps dense central, séparé de la membrane limitante par un halo clair périphérique souvent très important. Ce sont ces caractères morphologiques qui ont amené FORSSMANN et coll.(47) à penser que ces cellules contenaient des catécholamines.

- La cellule ECL fait partie du système "enterochromaffin-like" décrit par HAKANSON (56) et défini par la propriété qu'ont les cellules de prendre et de décarboxyler les précurseurs d'amines exogènes. Mais cette définition regroupe très certainement plusieurs des types de cellules endocrines individualisés sur le plan ultrastructural. En effet, TJALVE (148), dans une étude autoradiographique et ultrastructurale toute récente (1971), distingue au niveau du fundus de la souris deux types cellulaires ayant la propriété de "fixer" les grains d'argent après injection de L-Dopa ou de 5-HTP marqués. L'une serait la cellule du type A l'autre correspondrait à la cellule ECL.

- Pour HAKANSON et OWMAN (61) certaines cellules ECL pourraient contenir de l'histamine. Ceci a été mis en évidence chez le rat, la souris, et l'hamster. Chez l'homme et dans les autres espèces l'histamine est, exclusivement localisée dans les mastocytes. Par ailleurs, toujours d'après HAKANSON (56) les cellules "enterochromaffin-like" pourraient être aussi responsables de la sécrétion du facteur intrinsèque. Cet auteur, a en effet démontré, par des méthodes de marquage ou d'analyses électrophorétique et chromatographique portant sur la muqueuse fundique, qu'il existait une corrélation de distribution entre ces cellules et la "vitamine -B12- binding protein" chez le rat, la souris, et l'hamster. Toutefois il nous parait difficile d'admettre que les cellules ECL identifiées

dans notre étude présentent une véritable fonction exocrine étant donné leur morphologie et leur absence de contact avec la lumière glandulaire.

- Les auteurs italiens (145) suggèrent par contre que les cellules ECL produiraient le 5-Hydroxytryptophane (5-HTP) et pourraient être à l'origine des carcinoïdes gastriques. En effet, ces tumeurs, constituées par un type cellulaire différent des carcinoïdes intestinaux, ont une symptomatologie particulière et sécréteraient le 5-HTP [BLACK 1968 (5)]. Cependant la description ultrastructurale des cellules des carcinoïdes gastriques rapportée par BLACK (4) ne correspond pas à celle des cellules ECL.

-Un dernier fait pathologique mérite d'être signalé : au cours des gastrites atrophiques, une élévation du nombre des cellules ECL a été signalée par KOBAYASHI et coll.(85) ainsi que par SOLCIA et coll.(144).

c) - La cellule G. -

Ce type cellulaire s'individualise par la morphologie de ses grains de sécrétion et par sa situation très particulière au niveau de la muqueuse digestive. On admet actuellement qu'il s'agit de la cellule à gastrine. Cette affirmation repose sur une série d'analogies topographiques, biochimiques ultrastructurales et immunologiques.

- La cellule G est localisée uniquement au tiers moyen des glandes pyloriques et c'est à ce niveau que de nombreux auteurs (25,27,69,77,86,87,154,155) ont décelé une "activité gastrinique" par des méthodes biochimiques. Un argument formel a été apporté en 1968 par MAC GUIGAN (105) avec la mise en évidence des cellules à gastrine par des techniques d'immunofluorescence. Les cellules G identifiées sur le plan ultrastructural ont la même disposition topographique que les cellules "fluorescentes" de MAC GUIGAN.

Les caractères ultrastructuraux de ces cellules ne rappellent aucun des types cellulaires du pancréas normal. Cependant, SOLCIA et coll·(138) ont voulu identifier en 1967 la cellule à gastrine à la cellule D pancréatique en raison de leurs propriétés tinctoriales semblables. Actuellement ces auteurs paraissent être revenus sur cette identification qui ne peut être soutenue sur le plan ultrastructural [VASSALLO 1969 (159)]: d'ailleurs il n'est pas possible actuellement de dire si le pancréas normal de l'homme contient ou non des cellules à gastrine. Les résultats sont, en effet, différents selon les auteurs. LOMSKY et coll·(100) et MAC GUIGAN et coll·(109) ont mis en évidence par des techniques d'immunofluorescence quelques cellules à gastrine dans les îlots de Langerhans. Par contre HALLENBECK et coll. (65) et BLAIR et coll·(6) ont échoué dans leurs tentatives de recherche de gastrine au niveau du pancréas. Mais sur le plan pathologique, la cellule tumorale du syndrome de ZOLLINGER-ELLISON est en fait une cellule à gastrine. GREGORY et coll·en 1969 (53) ont apporté la preuve décisive en démontrant que la composition en acides aminés de la substance produite par ces tumeurs était identique à celle de la gastrine. Par ailleurs, CREUZFELDT et coll. (23)ont constaté que les cellules tumorales n'avaient aucune des propriétés histochimiques des cellules endocrines du pancréas humain normal, mais présentaient par contre des caractères ultrastructuraux identiques aux cellules G de la muqueuse antrale. On peut donc admettre actuellement que les cellules G, qui semblent ne pas exister dans le pancréas normal, y "apparaissent" au cours du syndrome de ZOLLINGER-ELLISON. Le mécanisme de cette "apparition" est inconnu, il pourrait s'agir d'une mutation cellulaire [TRACK 1968 (150)]

- Des arguments basés sur une étude "morphologique fonctionnelle" sont apportés par FORSSMANN et ORCI (46) dans une étude ultrastructurale de la cellule G chez le chat, alimenté normalement ou à jeun depuis vingt quatre heures. Nous avons détaillé dans la première partie de ce travail, les modifications constatées par ces auteurs au cours du "cycle sécrétoire" de la cellule G.

- En dehors, de l'étude du syndrome de ZOLLINGER-ELLISON, plusieurs travaux ont porté sur la cellule à gastrine dans d'autres cas pathologiques. SOLCIA et coll.(144) ont publié une étude quantitative des cellules endocrines de l'estomac et du pancréas dans des états d'hypersécrétion gastrique. Rapportant les résultats de leurs investigations chez quinze ulcéreux (douze duodénaux, trois gastriques), ces auteurs signalent une nette hyperplasie des cellules G dans quatre cas d'ulcères duodénaux et une augmentation relative de leur nombre dans quatre autres observations (deux ulcères duodénaux et deux ulcères gastriques avec hyperchlorydrie). Mais l'importance que l'on pourrait attribuer à ces résultats quantitatifs est tempérée par les travaux de PEARSE et coll.(120). Pour eux, le nombre des cellules G peut varier selon les sujets et ces grandes variations individuelles motivent donc une certaine prudence lors d'une étude quantitative. Cependant, ils retrouvent un nombre élevé de cellules G dans les cas d'ulcères duodénauxbien que ces cellules soient alors difficiles à identifier car elles sont très faiblement granulées. Par contre, sur les prélèvements d'estomac néoplasique, ces cellules contiennent de très nombreux grains, alors que la sécrétion acide gastrique est faible. Il paraît difficile d'expliquer cette dernière constatation.

- Par ailleurs, POLAK et coll. (125) ont étudié la muqueuse fundique de neuf malades atteints d'anémie de BIERMER. Dans quatre cas, il existe une importante métaplasie intestinale avec uniquement des cellules du type EC, mais dans les cinq autres cas, il s'agit d'une gastrite atrophique et les glandes fundiques contiennent alors de très nombreuses cellules G à leur tiers moyen. Ces cellules paraissent avoir une grande activité sécrétoire, leurs granules sont peu abondants et de faible densité, le réticulum endoplasmique est très développé. Elles correspondent aux cellules épithéliales "endocrine-like" décrites par RUBIN en 1969 (130) dans la muqueuse gastrique atrophique chez des malades atteints d'anémie pernicieuse.

Le mécanisme d'apparition des cellules G au niveau des glandes fundiques au cours des gastrites biermériennes est inconnu. POLAK et coll.(125) pensent qu'il pourrait s'agir de la transformation des cellules endocrines D ou ECL qui sont normalement présentes dans la muqueuse fundique. Ces constatations ultrastructurales sont à rapprocher des résultats de MAC GUIGAN et TRUDEAU (107) qui trouvent chez neuf malades atteints d'anémie de BIERMER (sur vingt neuf examinés) une gastrinémie très élevée comme dans les cas de syndrome de ZOLLINGER-ELLISON.

d) - La cellule A -

Cette cellule se caractérise par ses similitudes ultrastructurales avec la cellule A du pancréas endocrine et une telle ressemblance morphologique fait immédiatement proposer pour ce type cellulaire la sécrétion d'entéro-glucagon ; cette hormone ayant été mise en évidence dans la muqueuse gastro-intestinale par des méthodes biologiques et immunochimiques.

- En effet, en 1948, SUTHERLAND et DE DUVE (146) ont extrait de la muqueuse fundique et duodénale du chien et du lapin, un facteur glycogénolytique et hyperglycémique ayant les mêmes propriétés chimiques et biologiques que le glucagon pancréatique. Cette substance a été retrouvée par MAKMAN et SUTHERLAND (103) dans des extraits d'estomac, de duodénum, d'intestin et de colon humain. Par la suite, d'autres auteurs (1,151,153,157,158) ont pu mettre en évidence et ont étudié une immunoréactivité"glucagon-like (GLI)"dans la muqueuse digestive de différentes espèces, et chez l'homme. Cette immunoréactivité correspond en fait, à deux fractions de poids moléculaire différent, la seconde seulement ayant des propriétés glycogénolytiques et hyperglycémiques. Toutes deux, par contre différent immunologiquement du glucagon pancréatique. Chez le chien, cette immunoréactivité"glucagon-like" est très importante au niveau du fundus [UNGER et coll. 1966 (152)] mais aussi au niveau de la muqueuse intestinale. Par contre, chez l'homme et le rat elle est basse dans l'es-

tomac et au contraire haute dans le jéjunum et l'iléon.

- Les analogies ultrastructurales de la cellule A gastro-intestinale et de la cellule A pancréatique amènent à penser que ce type cellulaire pourrait être responsable de la sécrétion de ce facteur "glucagon-like" mis en évidence dans la muqueuse digestive. En effet, les grains de sécrétion sont ronds, de taille à peu près identique, avec un espace clair étroit séparant le contenu de la membrane limitante, mais la densité des granules est moins importante et les microfilaments plus abondants dans les cellules A gastriques que dans les cellules pancréatiques. Ces ressemblances ultrastructurales des deux types cellulaires ont d'ailleurs déjà été signalées par certains auteurs. FORSSMANN et coll. (47), SOLCIA et coll. (145) et PEARSE et coll. (120) décrivent une cellule A-like au niveau de la muqueuse digestive bien que leur distribution topographique soit différente.

- Très récemment, ces hypothèses de sécrétion d'entéro-glucagon par la cellule A intestinale, ont été confirmés par une étude de POLAK et coll. (124) en immunofluorescence avec des anticorps anti-glucagon pancréatique. Ces auteurs peuvent ainsi localiser chez le chien, les cellules à glucagon (cellule EG) dans toute la muqueuse digestive sauf au niveau de l'antre pylorique et du duodénum. Ces cellules apparaissent très nombreuses dans la moitié profonde des glandes fundiques et dans la partie moyenne des glandes jéjunales. Elles possèdent les caractères cytologiques, cytochimiques et ultrastructuraux de la cellule A du pancréas. Elles correspondent au niveau de la muqueuse fundique aux cellules A-like et au niveau du jéjunum aux cellules "L" décrites par PEARSE et coll. (120). Mais les auteurs signalent que la forme de stockage de l'entéro-glucagon diffère de celle du glucagon pancréatique étant donné que la fluorescence n'apparaît au niveau de la muqueuse digestive qu'après fixation dans la carbodiimide ceci n'étant pas nécessaire pour les

cellules A du pancréas.-

- Des études autoradiographiques en microscopie électronique après injection des précurseurs d'amines comme la L.Dopa ou la 5-HTP, permettent à TJALVE (148) de distinguer au niveau de la muqueuse fundique de la souris deux types de cellules entérochromaffines fixant les grains d'argent. Le premier type peut être considéré comme la cellule A, ce qui n'enlève pas à cette dernière sa fonction de sécrétion d'entéro-glucagon. Le deuxième type paraît correspondre à nos cellules ECL. Les grains d'argent se localisent principalement sur les granules intracytoplasmiques qui sont considérés comme le site de stockage des hormones produites par ces cellules. Il est donc très possible que les monoamines participent à la synthèse ou à la sécrétion de ces substances.

e) - La cellule D -

Ce type cellulaire présente des caractères ultrastructuraux très semblables à ceux de la cellule D du pancréas endocrine. Son rôle n'est pas actuellement défini avec certitude, mais selon l'hypothèse émise par de nombreux auteurs (47,85) la cellule D gastro-intestinale pourrait être la cellule à sécrétine.

- La distribution topographique de la cellule D de la muqueuse digestive correspond cependant assez bien aux lieux où les physiologistes ont trouvé une concentration importante en sécrétine. Cette activité sécrétinique, chez l'homme, est élevée au niveau du duodénum et du jéjunum mais moins importante au niveau de l'estomac où elle est uniquement confinée au niveau de l'antre et n'a jamais été retrouvée au niveau du fundus.[MELLAMBY 1926 (110) - GROSSMAN 1958 (54) - GREGORY 1962 (51)]. Ce fait est en désaccord avec la présence, peu importante, mais certaine, des cellules D au niveau du fundus gastrique de l'homme. Il faut remarquer de plus, que la cholécystokinine - pancréozymine a été extraite de la muqueuse duodénale à peu près au même niveau que la sécrétine et qu'elle est aussi présente en grande quantité chez l'hom-

me dans la muqueuse antrale.

- Des résultats basés sur une étude morphologique fonctionnelle sont apportés par FUJITA et KOBAYASHI (48) et plaident en faveur de l'hypothèse selon laquelle la cellule D serait la cellule à sécrétine. Ces auteurs, en stimulant la muqueuse antrale du chien par de l'acide chlorydrique, obtiennent une accumulation des grains de sécrétion de la cellule D près de la membrane basale ainsi que plusieurs images d'émiocytose à ce niveau. Le stimulus, ici le changement de ph intraluminal, serait perçu par les microvillosités apicales ou par le cil unique, transmis à la partie basale de la cellule selon un mode inconnu, il provoquerait la sécrétion hormonale. Ces résultats, objectivant que la sécrétion de la cellule D est stimulée par l'acidification de la muqueuse, font suggérer aux auteurs que ces cellules produisent une hormone inhibant et neutralisant l'acidité gastrique = la sécrétine. Cependant il est également possible que les cellules D soient responsables de la production d'autres hormones ayant les mêmes propriétés comme la cholécystokinine - pancréozymine ou la gastrone. Toutefois il faut souligner que si l'acide chlorydrique est le stimulant le plus efficace pour la sécrétine, il est par contre peu actif pour provoquer la sécrétion de cholécystokinine-pancréozymine.

- Jusqu'à présent aucun argument ne permet d'attribuer une sécrétion hormonale particulière à la cellule D du pancréas endocrine. Certains auteurs (100,138) ont voulu en faire la cellule à gastrine du pancréas qui donnerait naissance aux tumeurs du syndrome de ZOLLINGER-ELLISON. Mais cette hypothèse est actuellement très difficile à soutenir en particulier depuis les travaux de CREUTZFELDT et coll. (23) qui ont publié des photographies des cellules tumorales du syndrome de ZOLLINGER-ELLISON ; ces cellules présentent tous les caractères des cellules G de l'estomac et ne ressemblent à aucune des cellules A, B ou D du pancréas normal. Par contre, l'existence de certaines tumeurs

langerhansiennes à cellules non β entraînant la survenue du syndrome WDHA (Water Diarrhea, Hypokalemia Achlorydria) est en tout point intéressante. Leur étude ultrastructurale permettra peut être d'identifier la cellule D du pancréas.

Sur cinq types cellulaires présents au niveau de la muqueuse gastrique chez l'homme, deux paraîssent à l'heure actuelle identifiés avec certitude.

- La cellule EC entérochromaffine responsable de la sécrétion de sérotonine mais peut être aussi d'autres polypeptides.

- La cellule G : cellule à gastrine.

L'identification de la cellule A paraît être déjà avancée. Par contre les fonctions des cellules ECL et D ne peuvent être envisagées qu'au titre d'hypothèses.

3°) LA CELLULE G

A) REFLEXIONS SUR LES RESULTATS OBSERVES AU COURS DE L'ETUDE MORPHOLOGIQUE FONCTIONNELLE

- De toutes les cellules endocrines de la muqueuse gastrique la cellule G est la seule qui présente un polymorphisme aussi important dans la taille et surtout dans la densité de ses grains de sécrétion. FORSSMANN et ORCI (46), ont voulu en faire un argument de morphologie fonctionnelle, les grains denses contiendraient l'hormone alors que les grains optiquement vides apparaîtraient principalement après stimulation. Cette opinion n'est pas partagée par tous les auteurs, certains reprochent à l'acide osmique et à la glutaraldéhyde de modifier considérablement l'aspect des grains de sécrétion en entraînant une dissolution du contenu granulaire. [SASAGAWA et coll. (133)]. Le polymorphisme serait alors dû à un artéfact de fixation. Toutefois on peut alors se demander pourquoi au cours d'une étude ultrastructurale il est fréquent de rencontrer sur la même grille deux cellules G contigües ayant toutes deux des organites cellu-

laires parfaitement bien fixés et présentant des grains de densité différente.

- L'absence de modifications morphologiques nettes après stimulation doit être discutée en fonction de deux impératifs :

- nécessité d'une cellule entièrement au repos (avant toute stimulation).

- nécessité d'une stimulation spécifique et surtout efficace.

Sans vouloir aborder ici les différents mécanismes stimulant ou inhibant la sécrétion de gastrine, nous rappellerons seulement que la gastrine peut-être libérée pendant les périodes interdigestives directement par le vague et les réflexes locaux pendant la phase gastrique (11). Ceci rend bien compte des difficultés qui peuvent être rencontrées pour faire un prélèvement, tout en maintenant la cellule G "au repos absolu" chez l'homme conscient. En effet, lors d'une fibrogastroscopie, on introduit obligatoirement une certaine quantité d'air, qui, même minime, peut entraîner, par la distention qu'elle provoque, une stimulation de la sécrétion de gastrine. Il est également possible que la présence du fibrogastroscope joue un rôle dans la libération de l'hormone. Enfin même les prélèvements effectués en per-opératoire ne sont pas à l'abri de toutes critiques. FORSSMANN et ORCI (45) signalent l'effet stimulant de certains anesthésiques sur la sécrétion de gastrine ; le stress per-opératoire et les "micro-traumatismes chirurgicaux" doivent également être envisagés. Aussi il nous paraît nécessaire pour les études ultérieures de pratiquer des prélèvements après avoir provoqué une vagotomie pharmacologique par des injections d'atropine au cours des douze heures précédent l'examen.

Le problème d'une stimulation spécifique et surtout efficace mérite également d'être discuté. Les stimulations par l'éthanol à 30 % ou la glycine à ph 5,6

ont été étudiées par ELWIN et UVNAS (26) et s'avèrent être pharmacologiquement valables. Ceci nous amène à penser que l'absence de modifications morphologiques franches avant et après stimulation est dûe beaucoup plus à l'impossibilité d'obtenir une cellule à gastrine en phase de "repos absolu" qu'à une défaillance des stimuli utilisés. Ceux-ci paraissent en effet très efficaces sur la sécrétion chlorydrique puisqu'au niveau des cellules bordantes, nous avons plusieurs fois observé une très nette diminution du système tubulo-vésiculaire allant de pair avec une augmentation de la surface des canalicules intracellulaires et du nombre de leurs microvillosités.

. Ainsi, les résultats obtenus au cours de cette étude ne permettent pas d'affirmer nettement une morphologie fonctionnelle propre à la cellule G. Ceci nécessite des travaux complémentaires portant sur deux lots de rats, les uns soumis à un jeûne de vingt quatre heures sous atropine, les autres alimentés "ad libitum". Les résultats de cette expérimentation actuellement en cours feront l'objet d'une publication ultérieure.

B - MECANISME DE LA SECRETION DE GASTRINE AU NIVEAU CELLULAIRE.

. Nous avons déjà souligné le rôle important que peuvent jouer les microvillosités apicales en tant que récepteurs de stimuli. Actuellement aucune donnée ne permet d'affirmer le lieu de synthèse et le mécanisme du transport de la gastrine dans la cellule même. Cependant on peut admettre par analogie avec le schéma général des cellules sécrétrices, une synthèse au niveau de l'ergastoplasme, une migration intracytoplasmique jusqu'au complexe golgien ou l'hormone est alors condensée dans les grains de sécrétion. Le mode d'excrétion de ceux-ci est encore très discuté et paraît cependant capital pour mieux connaître la morphologie fonctionnelle de la cellule G. Il mérite donc une étude approfondie.

. D'une façon générale l'excrétion du produit

hormonal des cellules endocrines peut se faire selon trois processus :

- l'émiocytose (ou exocytose)
- la désintégration granulaire
- la solubilisation intracytoplasmique.

- L'émiocytose se traduit par la migration des grains vers la partie basale de la cellule, la fusion de leurs membranes avec la membrane cellulaire et la décharge du contenu dans l'espace extracellulaire. Ce processus est classiquement admis pour la cellule β du pancréas depuis les travaux de LACY (90) et WILLIAMSON et coll (165).

- Le mécanisme de désintégration granulaire a été cependant présenté par MUNGER en 1962 (111) comme mode de sécrétion de la cellule α, les grains se fragmentant en microgranules qui traverseraient alors l'ergastoplasme pour gagner la membrane cellulaire.

- Le processus de solubilisation intracytoplasmique après libération du contenu des grains à travers les solutions de continuité de la membrane limitante a été postulé par LEVER et FINDLAY en 1966 (97) au niveau de la cellule β pancréatique et des cellules de la médullo-surrénale. HAIST (55) et CREUTZFELDT (22) ont également soutenu cette hypothèse pour les granulations β et de plus ils suggèrent que l'insuline pourrait être sécrétée directement, sans passer par le stade granulaire, de son lieu de synthèse à la membrane plasmique, lieu de son excrétion. L'émiocytose ne paraît donc pas être le seul mécanisme de sécrétion de l'insuline et d'ailleurs les travaux d'ORCI et coll (117,118) permettent de mettre en doute son importance dans la libération de l'hormone. Pour ces auteurs, l'action in vivo ou in vitro de la tolbutamide ou du glybenclamide sur la cellule β du pancréas de rat adulte ne paraît pas se traduire par une augmentation des images d'émiocytose, mais, par contre, par une élévation du nombre des grains clairs. Il en est de même pour les

fragments de pancréas de foetus de rat, incubés in vitro en présence de glucose, de caféine, de tolbutamide ou de glybenclamide. ORCI et coll.(117) se basant en particulier sur les modifications de la densité des grains suggèrent, non seulement des variations importantes de l'état physico-chimique de l'insuline mais aussi la possibilité d'une solubilisation intracytoplasmique du contenu, sans modification apparente de leur membrane limitante. Bien sûr, on ne peut affirmer que les grains apparemment "vides" ne contiennent plus d'insuline. Toutefois le parallélisme étroit, existant entre ces aspects morphologiques et la mesure par des méthodes radio-immunologiques de l'insuline libérée, plaide fortement en faveur de cette hypothèse de sécrétion [ORCI et coll.(118)]. Il faut également reconnaître que l'émiocytose étant un phénomène extrêmement rapide, il peut être difficile d'en apprécier l'intensité. ORCI et coll.(118) ne constatent après sécrétion aucun élargissement des espaces extracellulaires ni une augmentation du nombre des digitations intercellulaires.

Ainsi, les auteurs suisses présentent le processus de solubilisation intracytoplasmique comme le mode de sécrétion prédominant pour les cellules β alors que le mécanisme d'émiocytose serait beaucoup plus secondaire. Cette solubilisation intracytoplasmique des grains β pourrait être provoquée par un processus de dépolymérisation entraîné par des modifications du ph intracellulaire. Ceci a été suggéré essentiellement par les travaux de LAMBERT et coll.(91) portant sur des granules β isolés et mis en suspension. Le transport de l'insuline libérée s'effectuerait alors soit par un simple processus de diffusion selon un gradient de concentration, soit par un mécanisme impliquant un transporteur, telle une glycoprotéine la "protégeant" essentiellement du milieu cytoplasmique. Quant aux membranes des grains "vides" pour ORCI et coll.(118) après invagination et fragmentation, elles se solubiliseraient, permettant alors selon la théorie de WHALEY et coll.(164) une formation rapide et probablement réversible de réticulum endoplasmique à partir des blocs moléculaires préfabriqués présents

dans la fraction soluble du cytoplasme. Tout en reconnaissant que l'ensemble des faits précédemment rapportés est largement hypothétique et qu'il intéresse surtout des fragments de pancréas foetaux mis en culture, ORCI et coll.(118) suggèrent que des mécanismes autres que l'émiocytose doivent exister, le plus intéressant étant la dissolution intracytoplasmique des grains de sécrétion.

. Des constatations à peu près identiques ont été faites par FORSSMANN et ORCI (46) sur la cellule G de l'estomac de chat examiné successivement chez des animaux à jeun depuis vingt quatre heures ou après alimentation normale. Le contenu des grains de sécrétion, étudié après la période de jeûne paraît dense et très osmiophile, alors qu'après la stimulation de la sécrétion son aspect change totalement; les grains sont clairs, contiennent seulement un matériel fibrillaire plus ou moins abondant alors que leur membrane limitante est intacte. Aucune image d'émiocytose n'a été mise en évidence. Les mêmes observations ont été faites par ces auteurs sur la cellule G de l'estomac de rat (45). L'atropine paraît renforcer les effets du jeûne alors que le stress ou l'anesthésie à l'éther ou encore l'instillation d'éthanol à 30 % par un cathéter intragastrique provoque une nette déplétion de gastrine, par contre la narcose à l'uréthane présente des effets moindres chez le rat. Chez les animaux où la sécrétion de gastrine est inhibée par le jeûn et l'atropine, un fait particulièrement intéressant paraît être la confluence des grains de sécrétion avec des lysosomes. Ceci est un nouvel exemple témoignant du rôle important des lysosomes dans la régulation de la sécrétion.

Notre expérience personnelle ne nous permet pas de confirmer formellement chez l'homme le cycle sécrétoire présenté par FORSSMANN et ORCI chez le chat et le rat (45,46)(schéma 2).Ce cycle extrêmement séduisant peut se schématiser par trois stades cellulaires correspondant d'ailleurs à différents aspects de la

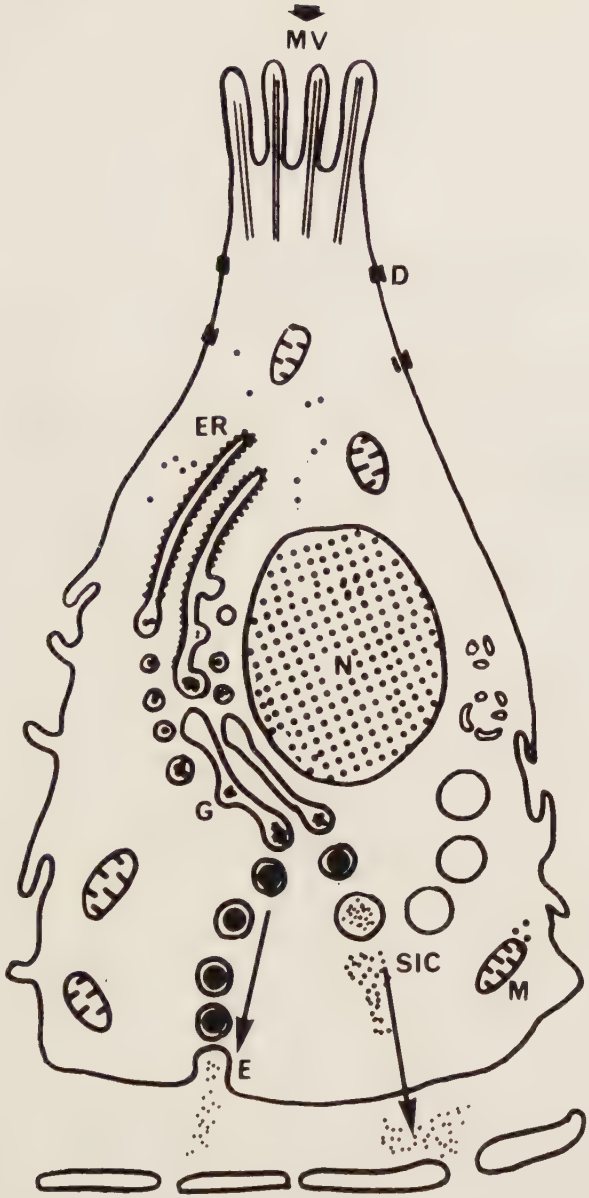

Schéma 1. — Sur cette figure sont représenté les deux modes d'excrétion éventuel de la gastrine soit par émiocytose (E), soit par solubilisation intracytoplasmique (SIC) avec alors apparition de grains clairs. La synthèse de l'hormone peut être située au niveau de l'ergastoplasme (ER), l'appareil de Golgi (G) intervenant dans la formation des grains. Les microvillosités apicales (MV) pourraient jouer un rôle dans la réception du stimulus.
N : noyau - D : desmosome - M : mitochondries.

cellule G que nous avons retrouvés au cours de nos observations ultrastructurales.

- cellule dont les grains sont optiquement vides = cellule stimulée, observée après sécrétion de gastrine.

- cellule dont les grains ont un contenu dense et abondant = cellule non stimulée, au repos, très riche en gastrine.

- cellule intermédiaire = soit en période de libération hormonale, soit en période de reconstitution du stock hormonal.

Toutefois, si les auteurs publient d'excellentes reproductions photographiques des différents types de grains, leurs résultats ne sont pas accompagnés d'une étude quantitative qui serait très souhaitable.

Deux hypothèses peuvent actuellement être avancées pour expliquer l'excrétion de la gastrine. Elles sont représentées sur le schéma I.

- La première fait intervenir le processus d'émiocytose : fusion de la membrane du grain avec la membrane basale de la cellule, ouverture et décharge du contenu dans l'espace extracellulaire. Le fait que nous n'ayons jamais observé de telles images n'est pas un argument décisif contre cette hypothèse. En effet la rapidité de ce mécanisme d'excrétion rend difficile l'observation de telles images. (Il en est ainsi pour la cellule acineuse du pancréas exocrine où l'on voit très rarement des grains de zymogène débouchant dans la lumière acineuse). Les grains de sécrétion clairs et volumineux doivent alors être considérés comme des artéfacts.

- La deuxième hypothèse indiscutablement plus séduisante fait intervenir un processus de solubilisation intracytoplasmique et rend compte de la présence d'une double population des grains de sécrétion, les uns sombres

contenant l'hormone, les autres clairs après excrétion de leur contenu. Il y aurait ensuite une fragmentation de la membrane du grain en blocs moléculaires "préfabriqués" qui seraient disponibles pour un nouveau cycle sécrétoire.

CONCLUSIONS

. Sur des bases ultrastructurales, nous avons isolé cinq types de cellules endocrines au niveau de la muqueuse gastrique de l'homme. Il s'agit des cellules EC, ECL, G, A et D. Parmi celles-ci, deux peuvent être considérées comme identifiées avec certitude : la cellule EC responsable de la sécrétion de sérotonine mais aussi peut-être d'autres polypeptides, et la cellule G responsable de la sécrétion de gastrine. La cellule A, dont l'identification est déjà très avancée, secrète vraisemblablement l'entéro-glucagon. Par contre les fonctions des cellules D et ECL ne peuvent être envisagées qu'au titre d'hypothèses. Ainsi certaines hormones gastro-intestinales, comme la sécrétine ou la cholécystokinine-pancréozymine sont, pour reprendre le mot de PEARSE des hormones sans cellules, alors que des cellules déjà isolées sur le plan ultrastructural sont encore "orphelines", leur produit de sécrétion étant inconnu.

. Parmi les cinq types cellulaires isolés, la cellule à gastrine se distingue par le polymorphisme de ses grains ceci plaidant fortement en faveur d'un cycle sécrétoire. Nous ne pouvons cependant préciser actuellement le mécanisme exact de la sécrétion cellulaire de la gastrine. A côté du processus classique d'émiocytose, l'excrétion par solubilisation intracytoplasmique parait être une hypothèse très séduisante mais difficile à démontrer chez l'homme.

L'étude des cellules endocrines de la muqueuse digestive requiert en fait l'utilisation de plusieurs techniques. Nous l'avons abordée sur le plan exclusivement ultrastructural, mais il est certain que l'histochimie, l'immunofluorescence et l'auto-radiographie permettront de progresser dans l'exploration de ce nouveau chapitre de l'endocrinologie digestive.

VU et PERMIS D'IMPRIMER :

Toulouse le 8 septembre 1971

Le Président du Conseil
de l'Université Paul-Sabatier

Professeur L. LARENG

Le Président du Jury

Professeur A. RIBET

BIBLIOGRAPHIE

1 - *ASSAN A., ROSSELIN G., TCHOBROUTSKY G.*
Glucagon in blood and immunochemical specificity of glucagon molecule protein and polypeptide hormones.
Excerpta Med. (Amst.) Sect 1968 87-90.

2 - *BARTER R. and PEARSE A. G. E.*
Detection of 5-hydroxytryptamine in mammalian enterochromaffin cells.
Nature (London) 1953 172 810

3 - *BENCOSME S. A. MARTINEZ-PALOMO A.*
Formation of secretory granules in pancreatic islet B cells of cortisone treated rabbit.
Lab. Invest. 1968 18 746 - 756

4 - *BLACK W. C. III, M. D.*
Enterochromaffin cell types and corresponding carcinoid tumors.
Lab. Invest. 1968 19 473-486

5 - *BLACK W. C. HAFFNER H. E.*
Diffuse hyperplasia of gastric argyrophil cells and multiple carcinoid tumors.
Cancer 1968 21 1080-1099

6 - *BLAIR E. L. FALKMER S., HELLERSTROM C., OSTERBERG H., RICHARDSON D. D.*
Investigation of gastrin activity in pancreatic islet tissue.
Acta pathol. microbiol. Scand. 1969 75 583-597

7 - *BROOME A., FYRÖ B., OLBE L.*
Localization of gastrin activity in the gastric antrum.
Acta physiol. Scand. 1968 74 331-339

8 - *BULLON-RAMIREZ A., LANGER E., SCHULTZ H.*
La visualizacion de los granulos de las celulas cromoenteroargentafines mediante el microscopio electronico.
Rev. Clin. Esp. 1960 79 321-328

9 - *BUSSOLATI G., PEARSE A. G. E.*
Immunofluorescent localization of the gastrin secreting G cells in the pyloric antrum of the pig.
Histochemie 1970 21 1-4.

10 - *CAPELLA C., SOLCIA E., VASSALLO G.*
Identification of six types of endocrine cells in the gastro intestinal mucosa of the rabbit.
Arch. Histol. Jap. 1969 30 479-495

11 - *CAPELLE A.*
L'exploration fonctionnelle de la sécrétion gastrique par la perfusion de pentagastrine.
Thèse - Toulouse 1971

12 - *CARBALLIDO M.*
La cellule bordante gastrique chez l'homme avant e après stimulation par la pentagastrine.
Thèse - Toulouse 1970

13 - *CARVALHEIRA A. F., WELSCH U., PEARSE A. G. E.*
Cytochemical and ultrastructural observations on the argentaffin and argyrophil cells of the gastro intestinal tract in mammals, and their place in the APUD series of polypeptide secreting cells.
Histochemie 1968 14 33-46

14 - *CAVALLERO C., SOLCIA E., SAMPIETRO R.*
Cytology of islets tumours and hyperplasias associ ted with the Zollinger-Ellison syndrome.
Gut. 1967 8 172-177

15 - *CAVALLERO C., SOLCIA E., VASSALLO G., CAPELLA C.*
Cellule endocrine della mucosa gastro-enterica ed ormoni gastro-intestinali.
Rendic. R. Gastroenterol. 1969 1 51-61

16 - *CAVALLERO C., SOLCIA E., VASSALLO G., CAPELLA C., BUSSOLATI G.*
Cytology, cytochemistry and ultrastructure of glucagon secreting cells.
Acta diabetologica latina 1970 VII 542-556.

17 - *CHRISTIE A. C.*
A study of the kultschitzky (argentaffin) cell with the electron-microscope, after fixation by osmium tetroxyde.
Quart. J. Microscop. Sci. 1955 96 295-299

18 - *CIACCIO C.*
Sur une nouvelle espèce cellulaire dans les glandes de Lieberkühn.
C. R. Soc. Biol. (Paris) 1906 60 76-77

19 - *CLARA M.*
Uber die Morphologie und histochemie der basalgekörnten zellen.
Acta Neuroveg. (Wien) 1957 16 294-312

20 - *COALSON R. E.*
Localization of carboxyls groups in gastric mucosa as possible sites of gastrin.
Z. Zellforsch 1969 101 241-253.

21 - *CORDIER R.*
Recherches morphologiques expérimentales sur la cellule chromo-argentaffine de l'épithélium intestinal des vertébrés.
Arch. Biol. (Liège) 1926 36 427-463

22 - *CREUTZFELDT W.*
in R. LEVINE and E. F. PFEIFFER (Eds)
Mecanism and regulation of insulin secretion.
Il Ponte, Milan, 1968 389-416

23 - *CREUTZFELDT W., CREUTZFELDT C. and PERINGS E.*
Light and electron microscopic findings in three clinical cases of the Zollinger-Ellison syndrome. In : Non-insulin-producing tumors of the pancreas.
(L. DEMLING and R.OTTENJANN, eds)
Thieme Stuttgart 1969 86-89

24 - *DAWSON I.*
The endocrine cells of the gastro intestinal tract.
Histochemical Journal 1970 2 527-549

25 - *EDKINS J. S.*
The chemical mechanism of gastric secretion.
J. Physiol. (London) 1906 34 133

26 - *ELWIN C. E. UVNAS B.*
Distribution and local release of gastrin.
In Gastrin 1966. M. I. GROSSMAN editor. Butterworth 8 co Ltd.
London England 69-82

27 - *EMÅS S., and FYRO B.*
Vagal release of gastrin in cats following reserpine.
Acta Physiol. Scand. 1965 63 358

28 - *EMÅS S. FYRO B.*
Gastrin like activity in different parts of the gastro-intestinal part of the cat.
Acta physiol. Scand., 1968 74 359-367

29 - *ERSPAMER V.*
Cellule enterochromaffini e cellule argentofile nel pancreas dell'uomo e dei mammiferi.
Z. Anat. Entwickl. Gesch. 1937 107 574-619

30 - *ERSPAMER V.*
Ricerche sperimentali sul significato biologico delle cellule enterochromaffini.
Arch. Fisiol. 1937 37 156-169

31 - *ERSPAMER V.*
Caratteristiche delle cellule enterochromaffini e delle cellule preenterocromaffini argentofile.
Anat. Anz. 1938 86 379-388

32 - *ERSPAMER V.*
Il sistima cellulare enterochromaffini e l'enteramina (5-idrossitriptamina).
Rend. Sci. Farmitalia 1954 1 1-193

33 - *ERSPAMER V.*
Quantitative estimation of 5-hydroxytryptamine in gastro intestinal tract spleen and blood of vertebrates.
Ciba foundation Symposium on Hypertension Churchill London 1954 78-84.

34 - *ERSPAMER V.*
Occurrence and distribution of 5-hydroxytryptamine (enteramine) in the living organism.
Z. Vitamin. Hormon - U. Fermentforsch 1958 9 74-96.

35 - *ERSPAMER V.*
Recent research in the field of 5-hydroxytryptamine and related indolealkylamines.
Progress Drug Research 1961 3 151-367

36 - *ERSPAMER V. ASERO B.*
Isolation of enteramine from extracts of posterior salivary glands of octopus vulgaris and of discoglossus pictus skin.
J. Biol. Chem. 1952 200 311-318

37 - *ERSPAMER V., ASERO B.*
Identification of enteramine, the specific hormone of the enterochromaffin cell system, as 5-hydroxytryptamine.
Nature 1952 169 800-801

38 - ERSPAMER V., BORETTI G.
Identification of enteramine and enteramine related substances in extracts of posterior salivary glands of octopus vulgaris by paper chromatography.
Experientia 1950 6 348-349.

39 - ERSPAMER V. BORETTI G.
Identification and characterization by paper chromatography, of enteramine, octopamine, tyramine, histamine and allied substances in extracts of posterior salivary glands of octopoda and in other tissue extracts of vertebrates and invertebrates.
Arch. Int. Pharmacodyn. 1951 88 296-332.

40 - ESTERHUIZEN A. C., HOWELL S. L.
Ultrastructure of the A cells of cat islets of Langerhans following sympathetic stimulation of glucagon secretion.
J. Cell. Biol. 1970 46 593-599

41 - FELDBERG W., TOH C. L.
Distribution of 5 - hydroxytryptamine (serotonin, enteramine) in the wall of the digestive tract.
J. Physiol. 1953 119 352-362

42 - FERGUSON D. J.
Structure of antral gastric mucosa.
Surgery 1969 65 280-291

43 - FERNER H.
Das inselorgan des pankreas.
Thieme Verlag KG Stuttgart, Gemany 1952.

44 - FREXINOS J., CARBALLIDO M., LOUIS A., RIBET A.
La cellule bordante de l'homme avant et après stimulation par la pentagastrine. Etude ultrastructurale, morphologique et quantitative.
Biol. et gastro-enterol. 1971 1 57-70

45 - *FORSSMANN W. G., ORCI L.*
Zur endokrinologie der pylorusschleimhaut I
Experimentelle beeinflussung der gastrin Zell
Symp. disch. Ges, Endokrin. 1969 15 408-411

46 - *FORSSMANN W. G., ORCI L.*
Ultrastructure and secretory cycle of the gastrin producing cell.
Z. Zellforsch 1969 101 419-432

47 - *FORSSMANN W. G., ORCI L., PICTET R., RENOLD A. E., ROUILLER C.*
The endocrine cells in the epithelium of the gastro-intestinal mucosa of the rat. An electron microscope study.
J. Cell. Biol. 1969 40 692-715

48 - *FUJITA T., KOBAYASHI S.*
Experimentally induced granule release in the endocrine cells of dog pyloric antrum.
Z. Zellforsch 1971 116 52-60

49 - *GASBARRINI G. FREYRIE V.*
Studio ultramicroscopico delle cellule enterochromaffini nell'apparato gastro-enterico.
Arch. de Vecchi. 1967 48 735-769

50 - *GEYER G.*
Zum nachweis eines sauren proteins in enterochromaffinen zellen.
Acta histochem (Jena) 1968 31 219-221

51 - *GREGORY R. A.*
Secretory mechanism of the gastro-intestinal tract.
E. Arnold Publ. Ldt London 1962 135

52 - *GREGORY R. A., TRACY H. J.*
The preparation and properties of gastrin.
J. Physiol (London) 1961 156 523

53 - *GREGORY R. A., TRACY H. J., ARGAWAL K. L., GROSSMAN M. I.*
Amino acid constitution of two gastrins isolated from Zollinger-Ellison tumor tissue.
Gut. 1969 10 603-608

54 - *GROSSMAN M. I.*
The physiology of secretin. Vitamines and hormones.
Academie Press Inc Publ. New-York. 1958 16 179-203

55 - *HAIST R. E.*
Effect of changes in stimulation on the structure and function of islets cells.
In B. S. LEIBEL and G. A. WRENSHALL (Eds)
On the Nature and treatment of diabetes.
Excerpta Medical Amsterdam 1965 12-30.

56 - *HAKANSON R.*
New aspects of the formation and function of histamine 5-hydroxytryptamine and dopamine in gastric mucosa.
Acta Physiol. Scand. Supplementum 340.1970

57 - *HAKANSON R., OWMAN C. H.*
Distribution and properties of amino acid decarboxylases in gastric mucosa.
Biochem. Pharmacol. 1966 15 489-499.

58 - *HAKANSON R., OWMAN C. H.*
Concomitant histochemical demonstration of histamine and catecholamines in enterochromaffin-like cells of gastric mucosa.
Life Sci. 1967 6 759-766

59 - *HAKANSON R., OWMAN C. H., SJOBERG N. O.*
Cellular stores of gastric histamine in the developing rat.
Life Sci. 1967 6 2535-2543.

60 - *HAKANSON R., LILJA B., OWMAN C. H.*
Properties of a new system of amine-storing cells in the gastric mucosa of the rat.
European J. Pharmacol. 1967 1 188-199

61 - *HAKANSON R. OWMAN C. H.*
Argyrophilic reaction of histamine containing cells of murine gastric mucosa.
Experientia 1969 25 625-626.

62 - *HAKANSON R., OWMAN C. H., SJOBERG N. O., SPORRONG B.*
Amine mechanisms in enterochomaffin and enterochromaffin-like cells of gastric mucosa in various mammals.
Histochemie 1970 21 189-220

63 - *HALLENBECK G. A.*
Gastrin like activity of tumours : a review. In "gastrin" 1966 M. I. GROSSMAN Editor.
Butterworth and Co Ltd. London - England 285 - 308.

64 - *HALLENBECK G. A., CODE C. F., PEARSE A. G. E.*
Effects of extracts of primary and metastatic pancreatic islet cells tumours on gastrin secretion.
Gastroenterology 1963 44 631

65 - *HALLENGECK G. A., CODE C. F., Mc ILRATH D. C.*
Absence of demontrable gastric secretagogue in normal pancreatic tissue.
Gastroenterology 1963 44 627

66 - *HAMMOND J. B., LADEUR L.*
Fibrillo-vesicular cells in the fundics glands of the canine stomach. Evidence for a new cell type.
Anat. Rec. 1968 161 393-412

67 - *HAMPERL H.*
Was sind argentaffine Zellen ?
Arch. Path. Anat. 1932 286 811-833

68 - HAMPERL H.
Uber argyrophile Zellen
Arch. path. Anat. 1952 321 482-507

69 - HARPER A. A.
The effects of extracts of gastric and intestinal mucosa on the secretion of HCL by the cat's stoma
J. Physiol. (London) 1946 105 318

70 - HARPER A. A., RAPER H. S.
Pancreozymin, a stimulant of the secretion of pan creatic enzymes in extracts of the small intestin
J. Physiol. (Lond) 1943 102 115-125

71 - HEIDENHAIN R.
Untersuchungen über den Bau der labdrüsen
Arch. Mikr. Anat. 1870 6 368-406

72 - HELANDER H. F.
A preliminary note on the ultrastructure of the a gyrophile cells of the mouse gastric mucosa.
J. Ultrastruct. Res. 1961 5 257-269

73 - HELANDER H. F.
Ultrastructure of fundus glands of the mouse gas- tric mucosa.
J. Ultrastruct. Res. 1962 Suppl. 4

74 - HELANDER H. F.
Ultrastructure of secretory cells in the pyloric gland area of the mouse gastric mucosa.
J. Ultrastruct Res. 1964 10 145-159

75 - HOLCENBERG J. , BENDITT E. P.
A new histochemical technique for demonstration o enterochromaffin cells. A reaction for indole eth lamine.
J. Histochem. Cytochem. 1959 7 303

76 - *ITO S., WINCHESTER R. J.*
The fine structure of the gastric mucosa in the bat.
J. Cell. Biol. 1963 16 541-577

77 - *IVY A. C., OBERHELMAN H. A.*
The presence of "gastrin" in human post-mortem pyloric and duodenal mucosa.
Amer. J. Physiol. 1924 67 451

78 - *JACOBSON W., STACEY R. S.*
In "Recent Advances in Pharmacology", 3rd edition
Ed : ROBSON J. M. and STACEY R. S. Churchill London 1962 1-47

79 - *JOHNSON F. R., YOUNG B. A.*
Indifferentiated cells in gastric mucosa.
J. Anat. 1968 102 541-551

80 - *KATAOKA K.*
Electron microscopic observations on a new cell type in the fundus mucosa of the mouse stomach.
Z. Zellforsch 1969 100 93-100

81 - *KAUFMANN-WOLF M.*
Kurze notiz über Belegzellen, Panethsche Zellen und basalgekörnte Zellen in Darm des Menschen.
Anat. Anz. 1911 39 670-672

82 - *KLINGMAN G. I., KARDAMAN S., HABER J.*
Amine levels, monoamine oxydase and dopa-decarboxylase activities in the gastro-intestinal tract of the rat.
Life Sci. 1964 3 1355-1360

83 - *KOBAYASHI S., FUJITA T.*
Fine structure of mammalian and avian pancreatic islets with special reference to D cells and nervous elements.
Z. Zellforsch 1969 100 340-363

84 - *KOBAYASHI S., FUJITA T., SASAGAWA T.*
The endocrine cells of human duodenal mucosa. An electron microscope study.
Arch. Histol. Jap. 1970 31 477-494

85 - *KOBAYASHI S., FUJITA T., SASAGAWA T.*
Electron microscope studies on the endocrine cells on the human gastric fundus.
Arch. Histol. Jap. 1971 32 429-444

86 - *KOMAROV S. A.*
Gastrin.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1938 38 514

87 - *KOMAROV S. A.*
Studies on gastrin. Physiological properties of the specific gastric secretagogue of the pyloric mucous membrane.
Rev. Can. Biol. 1942 1 377

88 - *KULL H.*
Die chromaffinen Zellen des Verdauungstraktes.
Z. Mikr. Anat. Forsch. 1925 2 163-200

89 - *KUROSUMI K., SHIBASAKI S., UCHIDA G., TANAKA Y.*
Electron microscope studies on the gastric mucosa of normal rats.
Arch. Hist. Japon. 1958 15 587-624

90 - *LACY P. E.*
Beta cell Secretion - from the standpoint of a pathobiologist.
Diabetes 1970 19 895 - 905

91 - *LAMBERT A. E., KANAZAWA Y., ORCI L., GRODSKY G. M.*
Properties of isolated β granules in suspension
in S. FALKMER, B. HELLMAN and I. B. TALJEDAL (Eds)
The structure and metabolism of the pancreatic islets.
Pergamon, Oxford 1970.

92 - *LEE D. H.*
Identification of argyrophilic cells in pancreatic islets by light and electron microscopy in osmium fixed plastic embedded sections.
Z. Zellforsch. Mikroskop. Anat. 1967 77 1

93 - *LEFRANC G., L'HERMITE A., PRADAL G., TUSQUES J.*
La diversité de formes des cellules endocrines du tractus gastro-intestinal : son intérêt dans la détermination des types distincts.
C. R. Soc. Biol. 1970 164 2097

94 - *LEFRANC G., L'HERMITE A., PRADAL G., TUSQUES J.*
Etude de certaines cellules endocrines de la jonction entre zones non glandulaires et glandulaires de l'estomac par imprégnation argentique-fluorescence et microscopie électronique.
C. R. Soc. Biol. 1970 164 2121

95 - *LEFRANC G., PRADAL G.*
Les cellules endocrines des muqueuses digestives.
Bull. Assoc. Anat. 1971 150 1-160

96 - *LEMBECK F.*
5-hydroxytryptamine in carcinoid tumor.
Nature 1953 172 910

97 - *LEVER J. D., FINDLAY J. A.*
Similar structural bases for the storage and release of secretory material in adrenomedullary and β pancreatic cells.
Z. Zellforsch 1966 74 314-324

98 - *LEVINE R. J., SJOERDSMA A.*
Pressor amines and the carcinoid flush
Ann. Intern. Med. 1963 58 818-828

99 - *LIM R. K. S.*
The question of a gastric hormone.
Quart. J. Exp. Physiol. 1922 13 79

100 - LOMSKY R., LANGR F., VORTEL V.
Immunochemical demonstration of gastrin in mammalian islets of Langerhans.
Nature 1969 223 618-619

101 - LUFT J. H.
Improvements in epoxy resin embeding methods.
J. Biophys. and Biochem. Cytol. 1961 9 409

102 - LUSE S. A., LACY P. E.
Electron microscopy of a malignant argentaffin tumor.
Cancer 1960 13 334-346

103 - MAKMAN M. H., SUTHERLAND E. W.
Use of liver adenyl cyclase for assay of glucagon in human gastro-intestinal tract and pancreas.
Endocrinology 1964 75 127-134

104 - MALAISE W., MALAISSE-LAGAE F.
Stimulus-secretion coupling in the pancreatic beta cell.
European Pancreatic Club - V th Symposium.
Bruxelles 16-17 avril 1971 - Abstracts 31

105 - Mc GUIGAN J. E.
Gastric mucosal intracellular localization of gastrin by immunofluorescence.
Gastroenterology 1968 55 315-327

106 - Mc GUIGAN J. E.
On the "Coming-of-Age" of neuro humoral gastroenterology.
Amer. J. Med.Sci. 1970 259 73-78

107 - Mc GUIGAN J. E., TRUDEAU W. L.
Serum gastrin concentrations in pernicious anemia
New Engl. J. Med. 1970 282 358-361

108 - Mc GUIGAN J. E., GREIDER M. H.
Correlative immunochemical and light microscopic studies of the gastrin cell of the antral mucosa.
Gastroenterology 1971 60 223-236

109 - Mc GUIGAN J. E., GREIDER M. H.
Immunofluorescent localization of gastrin in delta cells of islets of normal human pancreas.
Gastroenterology 1971 60 696 (Abstract)

110 - MELLAMBY J.
An address on the mechanism of pancreatic secretion.
Lancet. 1926 II 215-218

111 - MUNGER B. L.
The secretory cycle of the pancreatic islet cell.
Lab. Invest. 1962 11 885

112 - MUNGER B. L., CARAMIA F., LACY P. E.
The ultrastructural basis for the identification of cell types in the pancreatic islets II Rabit, dog and opossum.
Z. Zellforsch 1965 67 776-798

113 - NABEYAMA A., MURATA F., MATSUDA H., OGATA T.
Ultrastructural classification of endocrine like cells in the mucosa of human stomach.
Tohoku J. Exp. Med. 1971 103 17-47

114 - NICOLAS A.
Recherches sur l'épithélium de l'intestin grêle.
Int. Mschr. Anat. Physiol. (Leipzig) 1891 8 1-58

115 - OATES J. A., MELMON K., SJOERDSMA A., GILLESPIE L., MASON D. T.
Release of kinin peptide in carcinoid syndrome.
Lancet. 1964 1 514-517

116 - *ORCI L;, PICTECT R., FORSSMANN W. G., RENOLD A. E., ROUILLER R. C.*
Structural evidence for glucagon producing cells in the intestinal mucosa of the rat.
Diabetologia 1968 4 56-67

117 - *ORCI L., STAUFFACHER W., BEAVEN D., LAMBERT A. E., RENOLD A. E., ROUILLER C.*
Ultrastructural events associated with the action of tolbutamide and glybenclamide on pancreatic β cells in vivo and in vitro.
Acta Diabetologica Latina 1969 Vol VI suppl 1 271-374

118 - *ORCI L., LAMBERT A. E., KANAZAWA Y., RENOLD A. E. ROUILLER C.*
Organ culture of fetel rat pancreas. III Ultrastructural changes occuring in β cells during stimulation of insulin release.
Chem. Biol. Interactions 1969/70 1 341-359

119 - *PEARSE A. G. E.*
Histochemistry, theoretical and applied.
Churchill Ltd London 1960

120 - *PEARSE A. G. E., COULLING I., WEAVERS B., FRIESEN S.*
The endocrine polypeptides cells of the human stomach, duodenum and jejunum.
Gut. 1970 11 649-658

121 - *PENTTILA A.*
Histochemical reactions of the enterochromaffin cells and the 5-hydroxytryptamine content of the mammalian duodenum.
Acta Physiol. Scand. 1966 69 (suppl. 281) 1

122 - *PERRELET A., ORCI L., FORSSMANN W. G.*
Zur endokrinologie der pylorusschleimhaut. II Einbau von 5-hydroxytryptophan-H^3 in die enteroserotoninzellen.
Symp. Dtsch. ges. Endokrin. 1969 15 412-414

123 - *PFEIFFER C. J., WEIBEL J.*
The antral clear cell. A new cell type discovered in the pyloric antral mucosa of the ferret.
J. Ultrastruc. Res. 1969 29 550-562

124 - *POLAK J. M., BLOOM S., COULLING I. PEARSE A. G. E.*
Immunofluorescent localization of enteroglucagon cells in the gastro-intestinal tract of the dog.
Gut 1971 12 311-318

125 - *POLAK J. M., COULLING I., DOE W., PEARSE A. G. E.*
The G cells in pernicious anaemia.
Gut 1971 12 319-323

126 - *PRADAL G., TUSQUES J.*
Description en microscopie électronique de cellules à caractères endocrines, susceptibles de sécréter la gastrine dans la muqueuse antrale de l'estomac de lapin.
C. R. Acad. Sc. Paris 1969 269 777-780

127 - *RATZENHOFER M., LEB D.*
Uber die Feinstruktur der argentaffinen und der anderen Erscheinungsformen der "Hellen Zellen" Feyrter's im kaninchen-Magen
Z. Zellforsch. 1965 67 113-150

128 - *RESNICK R. M., GRAY S. J.*
Distribution of serotonin in the human gastrointestinal tract.
Gastroenterology 1961 41 119-131

129 - *REYNOLDS E. S.*
The use of lead citrate as an electron opaque stain in electron microscopy.
J. Cell. Biol. 1963 17 208

130 - *RUBIN W.*
Proliferation of endocrine-like (enterochromaffin) cells in atrophic gastric mucosa.
Gastroenterology 1969 57 641-648

131 - *SAID S. I., MUTT V.*
Potent peripheral and splanchnic vasodilator peptide from normal gut.
Nature 1970 225 863-864

132 - *SANDBORN E., KOEN P. K., Mc NABB J. D., MORE J.*
Cytoplasmic microtubules in mammalian cells.
J. Ultrastruc. Res. 1964 11 123-138

133 - *SASAGAWA T., KOBAYASHI S., FUJITA T.*
The endocrine cells in the human pyloric antrum. An electron microscope study of biopsy materials.
Arch. Histol. Jap. 1970 32 275-288

134 - *SINGH I.*
Argyrophile and argentaffin reactions in individu granules of enterochromaffin cells of the guinea pig.
Z. Zellforsch 1966 73 549-552

135 - *SOLCIA E., SAMPIETRO R.*
Osservazioni sulla basofilia delle granule argentofile e di quelle enterochromaffini.
Riv. Istoch. Norm. Pat. 1965 11 265-278

136 - *SOLCIA E., SAMPIETRO R.*
Cytologic observations on the pancreatic islets with reference to some endocrine-like cells of the gastro intestinal mucosa.
Z. Zellforsch 1965 68 689-698

137 - *SOLCIA E., SAMPIETRO R.*
Sulla natura chimica dei granuli basofili delle cellule enterochromaffini.
Riv. Istoch. Norm. Pat. 1966 12 122-123

138 - *SOLCIA E., VASSALLO G., SAMPIETRO R.*
Endocrine cells in the antro-pyloric mucosa of the stomach.
Z. Zellforsch 1967 81 474-486

139 - *SOLCIA E., VASSALLO G., CAPELLA C.*
Selective staining of endocrine cells by basic dyes after acid hydrolysis.
Stain Technol. 1968 43 257-263

140 - *SOLCIA E., CAPELLA C., VASSALLO G.*
Lead haematoxylin as a stain for endocrine cells.
Histochemie 1969 20 116-126

141 - *SOLCIA E., SAMPIETRO R., CAPELLA C.*
Differential staining of catecholamines, 5-hydroxytryptamine and related compounds in aldéhyde fixed tissues.
Histochemie 1969 17 273-283

142 - *SOLCIA E., VASSALLO G. CAPELLA C.*
Studies on the G cells of the pyloric mucosa, the probable site of gastrin secretion.
Gut. 1969 10 379-388

143 - *SOLCIA E., VASSALLO G., SAMPIETRO R.*
Studies on endocrine cells of the pyloric mucosa as possible site of gastrin production.
Procedings of the VIII Internat. Congr. Gastroenterol. Stuttgart Schattauer 1969 110-111

144 - *SOLCIA E., CAPELLA C., VASSALLO G.*
Endocrine cells of the stomach and pancreas in states of gastric hypersecretion.
Rendic. R. Gastroenterol. 1970 2 147-158

145 - *SOLCIA E., VASSALLO G., CAPELLA C.*
Cytology and cytochemistry of hormone producing cells of the upper gastro intestinal part.
In origin, chemistry, physiology and pathophysiology of the gastro-intestinal hormone 1-29.
Ed. by W. CREUTZFELDT, F. K. SCHATTAUER VERLAG. STUTTGART - NEW-YORK 1970

146 - *SUTHERLAND E. W., DE DUVE C. H.*
Origin and distribution of the hyperglycemic glycogenolytic factor of the pancreas.
J. Biol. Chem. 1948 175 663-674

147 - *TAYLOR J. J., HAYES E. R.*
An electron microscopic study of the ultrastructure of the argentaffin cell.
J. Applied Physics. 1959 30 2033

148 - *TJALVE M.*
Catechol and Indolamines in some endocrine cell systems. An autoradiographical histochemical and radioimmunological study.
Acta Physiol. Scand. Supplementum 360 - Stockholm 1971.

149 - *TOLD C.*
Die Entwicklung und Ausbildung der Drüsen des Magens.
S. B. Akad. Wiss. Wien. Math. Nat KL 1880 82 57-128

150 - *TRACK N. S.*
Possible evolution of the endodermal polypeptide hormones, insulin, glucagon, secretin and gastrin.
4 th annual Meeting European Association for the study of Diabetes, Louvain 1968

151 - *UNGER R. H., EISENTRAUT A. M., SIMS K., Mc CALL M. S. MADISON L. L.*
Sites of origin of glucagon in dogs and humans.
Clin. Res. 1961 9 53

152 - *UNGER R. H., KETTERER H., EISENTRAUT A. M.*
Distribution of immunoassayable glucagon in gastrointestinal tissues.
Metabolism. 1966 15 865-867

153 - *UNGER R. H., OHNEDA A., VALVERDE I., EISENTRAUT A. M. EXTON J.*
Characterization of the responses of circulating glucagon-like immunoreactivity to intra-duodenal and intravenous administration of glucose.
J. Clin. Invest. 1968 47 48

154 - *UVNAS B.*
The part played by the pyloric region in the cephalic phase of gastrin secretion.
Acta physiol. Scand. 1942 4 (suppl. 13) 1

155 - *UVNAS B.*
The presence of a gastric secretory excitant in the human gastric and duodenal mucosa.
Acta Physiol. Scand. 1945 10 97

156 - *VAGNE M.*
Les hormones gastro-intestinales - la gastrine et la sécrétine.
Pathol. Biol. 1970 18 887-904

157 - *VALVERDE I., RIGOPOULCU D., EXTON J., OHNEDA A., EISENTRAUT A., UNGER R. H.*
Demonstration and characterization of a second fraction of glucagon like immunoreactivity in jejunal extracts.
Amer. J. Med. Sci. 1968 255 415-420

158 - *VALVERDE I., RIGOPOULOU D., MARCO J., FALDONA G. R. UNGER R. H.*
Characterization of glucagon-like immunoreactivity (GLI)
Diabetes 1970 19 614-623

159 - *VASSALLO G., SOLCIA E., CAPELLA C.*
Light and electron microscopic identification of several types of endocrine cells in the gastrointestinal mucosa of the cat.
Z. Zellforsch 1969 98 333-356

160 - *VIALLI M., ERSPAMER V.*
Ricerche sul secreto delle cellule enterochromaffini. Nota VII. Osservazioni critiche su alcuni problemi inerenti alla istochimica delle enterochromaffini.
Z. Zellforsch 1937 27 81-99

161 - VIALLI M., PRENNA G.
Contribution to the cytospectrofluorometric measurement of 5-hydroxytryptamine in enterochromaffin cells.
J. Histochem. Cytochem. 1969 15 321-330

162 - WEINSTEIN B.
On the relationship between glucagon and secretin.
Experentia (Basel) 1968 24 406-408

163 - WETZSTEIN R., DOERFLER W.
Elektronenmikroskopie enterochromaffiner Zellen.
Anat. Anz. Erg. Heft 1962 111 113-120

164 - WHALEY W. G., KEPHART J. E., MOLLENHAUER H. H.
The dynamics of cytoplasmic membranes during development.
In : M. LOCKE (Ed.)
Cellular membranes in development.
Academic Press New-York 1964 135-173

165 - WILLIAMSON J. R., LACY P. E., GRISHAM J. W.
Ultrastructural changes in islets of the rat produced by tolbutamide.
Diabetes 1961 10 460-469

166 - ZBINDEN G., PLETSCHER A., STUDER A.
Regionäre Unterschiede der Reserpin wirkung auf enterochromaffine Zellen und 5-hydroxytryptamin Gehalt im magendarm trakt.
Schweiz. Med. Wochenschr. 1957 87 629-631

167 - ZEITOUN P.
Apport de la microscopie électronique à l'identification des cellules endocrines de l'appareil digestif.
Biologie et Gastroenterologie 1971 1 5-10

TABLES DES MATIERES

- INTRODUCTION..... 1

- PREMIERE PARTIE..... 5

Chapitre_I_: Rappel sur l'historique et les propriétés histochimiques des cellules entérochromaffines et "entérochromaffin-like"..... 7

Chapitre_II : Aspects actuels du système entérochromaffine..... 11

1) - La cellule entérochromaffine vraie..... 13

2) - Les cellules "enterochromaffin-like"..... 14

3) - Relation entre les deux types cellulaires. Problème de leur fonction..... 16

4) - Place de la cellule à gastrine dans le système "enterochromaffin-like"..... 19

Chapitre_III_: Revue générale de l'ultrastructure des cellules endocrines.... 21

1) - Historique..... 23

2) - Travaux de l'Ecole Suisse..... 24

3) - Travaux de l'Ecole Italienne.... 29

4) - Travaux de l'Ecole Anglaise..... 34

5) - Travaux de l'Ecole Japonaise.... 37

- DEUXIEME PARTIE..... 45

Chapitre_I_: Matériel et Méthodes..... 47

1) - Technique de prélèvements..... 49

2) - Technique ultrastructurale..... 49

3) - Méthode de stimulation..... 50

Chapitre_II : Résultats..... 51

1) - Description ultrastructurale des cellules endocrines de la muqueuse gastrique..... 53

- La cellule EC..... 53
- La cellule ECL..... 55
- La cellule G..... 55
- La cellule A..... 57
- La cellule D..... 58
2) - Etude particulière de la cellule G avant et après stimulation..... 59
Chapitre III : Commentaires..... 61
1) - Réflexions sur les données morphologiques..... 63
2) - Essai d'identification des cellules endocrines. Détermination de leur fonction. Hypothèses et réalités..... 68
3) - La cellule G..... 79
- réflexions sur les résultats observés au cours de l'étude morphologique fonctionnelle..... 79
- mécanisme de la sécrétion de gastrine au niveau cellulaire..... 81

- CONCLUSION..... 87

- BIBLIOGRAPHIE..... 91